

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 178

TITRE DE LA THÈSE

LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES
DANS L'ANÉMIE DE FANCONI
(à propos de 6 observations personnelles)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 1^{er} Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques ROBERT

né le 25 Août 1940

à SAINT-PIERRE-ET-MIQUELON

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 178

TITRE DE LA THÈSE

LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES
DANS L'ANÉMIE DE FANCONI
(à propos de 6 observations personnelles)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 1^{er} Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques ROBERT

né le 25 Août 1940

à SAINT-PIERRE-ET-MIQUELON

ANNEE 1940 - 1941

THÈSE DE LA FACULTÉ

LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES
DANS L'ANÉMIE DE FANCONI
(à propos de 6 observations personnelles)

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 15 Décembre 1940
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



Jacques ROBERT

né le 25 Août 1910

à SAINT-PIERRE-ET-MICHON

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL de la FACULTE
=====

Doyen Honoraire :

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J.F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT
M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TRILLAT - GARIN - GATE - MARTIN - GABRIELLE -
SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN -
ROCHET - POLLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER -
SARROUY - BANSSILLON - DECHAUME - LACROIX -

..

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique

MM. P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale
M. GIRARD	Clinique Médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique Chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie Médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des Voies Respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharma- ceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie médicale
J. TRAEGER	Clinique de néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie

(1) Professeurs à titre personnel.

MM. A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméiologie et Médecine Générale
J. FRANCILLON	Séméiologie Chirurgicale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Pathologie générale et expérimentale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
C. DESPIERRES	Médecine générale
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du Travail
R. MALLEIN	Chimie analytique
E. PINET	Electro-Radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANÇOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine Légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Chimie Biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. R. CREYSSEL	Chimie biologique
J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
M. JOUVET	Pathologie expérimentale
R. MORNEX	Médecine générale
J.O. PEYRIN	Physique biologique
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-Radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecine générale

(1) Professeur à titre personnel.

MM. R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
J. MICHOUPLIER	Chirurgie générale
R. LAMBERT	Médecine générale
D. FRIES	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J.J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
J.A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L.C. CHOLLAT	Electro-Radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-Radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
G. MOULIN	Dermato-Vénérologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
A. MORGON	Oto-rhino-laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J. MOTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
J.L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J.C. CZYBA	Histologie et Embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et Thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie - Obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et chimie des Explorations fonctionnelles
J. COURJON	Neuro-Psychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. A. NOTTER	Gynécologie obstétricale
M. DUMONT	Obstétrique
B. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
M. DEVIC	Médecine générale
R. HUGONNIER	Ophtalmologie
G. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
A. GARDE	Médecine générale
R. FAYSSE	Orthopédie
J. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
A. PERRIN	Médecine générale
J. NORMAND	Médecine générale
A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
J.L. CHASSARD	Electro-radiologie
R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie
G. NOEL	Médecine générale

. . .

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. le Professeur JEUNE
- Assesseurs : MM. FRANÇOIS
ROBERT
GERMAIN

o o
o

A MA FEMME

A NOS DEUX FILLES

A MON PERE

Médecin Colonel des T.D.M.

Pneumo-Phtisiologue des Hôpitaux des Armées

A MA MERE

A MA GRAND-MERE

A MES BEAUX PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JEUNE

Professeur de Clinique Médicale Infantile
et d'Hygiène du Premier Age

En témoignage de notre respectueux
souvenir pour la période où nous avons été
son externe et pour le bienveillant inté-
rêt qu'il a bien voulu nous porter.

Nous le remercions du grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant de présider
notre Jury.

Nous voudrions qu'il trouve ici l'assu-
rance de notre sincère et très respectueux
attachement et l'expression de notre
profonde admiration.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur FRANÇOIS

Pendant six mois, comme externe, nous avons eu la joie de participer dans son service à l'atmosphère de travail passionné et efficace qu'il crée. Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger dans ce Jury.

Monsieur le Professeur Agrégé ROBERT

Il a très aimablement accepté de juger cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé GERMAIN

Il nous a confié ce sujet de travail qui porte la marque de sa participation de tous les instants. Il aurait pu ne nous apporter que son savoir et sa grande expérience, mais il a tenu à y ajouter toute sa synpathie et toute sa gentillesse. Nous lui en devons plus que des remerciements. Qu'il veuille bien trouver dans ces quelques mots l'expression de notre vive gratitude et de notre profond respect.

A Madame le Docteur REQUIN
Attachée de Recherche à l'INSERM

Elle a contribué à l'élaboration de ce travail, elle nous a apporté une aide constante.

Nous tenons à lui témoigner toute notre gratitude et notre respectueuse amitié.

A Madame le Docteur LAURENT
Chargée de Recherche à l'INSERM

Elle nous a très aimablement prêté les dossiers de son service. Nous la remercions vivement et nous la prions d'être assurée de notre reconnaissance.

A Madame GAJA

Sa collaboration nous a été précieuse et agréable.

Nous la remercions vivement.

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX
Externat

Monsieur le Professeur JEUNE

Monsieur le Professeur GIRAUD

Monsieur le Professeur CIBERT

Monsieur le Professeur Agrégé GERMAIN

Monsieur le Professeur ROCHE

Monsieur le Professeur MONNET

Monsieur le Professeur FRANÇOIS

A Monsieur le Docteur L. GAILLARD

En hommage reconnaissant
pour leur enseignement.

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL INSPECTEUR BORON

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction DESGENETTES

A MONSIEUR LE MEDECIN COLONEL GROSSETETE

Bactériologiste des Hôpitaux des Armées

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction DESGENETTES
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A TOUS MES CAMARADES DE PROMOTION
et en particulier :

Messieurs J.P. CHAVATTE, M. LAFONT,
M. SEGA, P. SUBERT,
C. VIGANO.

A MES INTERNES DANS LES HOPITAUX

L. DAVID
N. PHILIPPE
J. PEYTEL

I N T R O D U C T I O N

Depuis 10 ans, la cytogénétique a permis la découverte de multiples aberrations chromosomiques dont l'individualisation repose précisément sur le caractère stéréotypé d'une anomalie telle qu'une trisomie, une monosomie partielle ou une translocation.

Il est donc compréhensible que les désordres chromosomiques touchant au hasard tel ou tel chromosome d'une mitose euploïde soient à priori considérés comme un artéfact résultant des conditions techniques précédant l'examen des mitoses.

Seule la fréquence vraiment anormale de ces modifications de structure notée chez certains malades a fini par attirer l'attention sur l'existence d'une fragilité chromosomique et par en faire rechercher la signification et le déterminisme.

L'Anémie de FANCONI s'est rapidement placée au premier rang de ces affections justifiant ainsi notre étude qui porte sur six observations personnelles et sur une revue des 24 cas de la littérature antérieurement publiés.

A PROPOS DE L'ANEMIE DE FANCONI

I - HISTORIQUE

1) Etape Clinique

En 1927, FANCONI définit à propos de trois cas familiaux "une anémie perniciosiforme familiale, à évolution léthale, survenant lors de la première poussée de croissance et accompagnée de malformations multiples".

De nombreux rapports ont ensuite analysé les différents aspects cliniques et hématologiques de ce syndrome :

- En 1929, VEHLINGER va compléter le tableau de l'anémie de FANCONI par la description de malformations squelettiques et viscérales.
- En 1938, P.E. WEIL publie les trois premiers cas français.

2) Etape Biochimique

Depuis 1950, les observations se multiplient. Différentes hypothèses ont été faites pour expliquer la pathogénie du syndrome et les recherches biochimiques se sont avérées peu démonstratives : on n'a pu mettre en évidence de déficit endocrinien, ni aucun trouble du métabolisme de l'acide folique, de la vitamine B 12, des acides aminés ou du métabolisme glucidique des globules rouges.

3) Etape Génétique

En 1953, ALTHOFF étudie à quel moment se différencient chez l'embryon les diverses malformations tissulaires que l'on va trouver altérées dans le FANCONI. Il en conclut que ce serait aux environs du 29ème 30ème jour qu'entre en jeu la lésion d'origine génétique, altérant le mésenchyme primitif actif qui préside à la différenciation de certaines parties du squelette, des voies génito-urinaires, de la moelle hématopoïétique.

En 1964, FANCONI fait le point sur cette panmyélopathie constitutionnelle familiale. Comme il l'avait déjà fait en 1927, il insiste sur la nature constitutionnelle, héréditaire, familiale de cette anémie. Et aux tenants d'une tare récessive et à ceux d'une tare dominante, FANCONI propose une autre hypothèse qui fait intervenir des anomalies chromosomiques à type de translocation réciproque chez l'un des géniteurs.

4) Etape Cytogénétique

Depuis la découverte de la trisomie 21 chez tous les mongoliens par LEJEUNE, l'étude des caryotypes dans les syndromes polymalformatifs devient systématique.

Parallèlement, à côté de ces désordres zygotiques ou post-zygotiques précoces, on a montré que des facteurs externes pouvaient provoquer des aberrations chromosomiques à tout âge.

C'est en 1964 que SCHROEDER et Coll. décrivent les premiers des anomalies de structure des chromosomes, non stéréotypées, dans les lymphocytes en division de deux frères atteints d'anémie de FANCONI. D'autres auteurs ont depuis confirmé ces travaux.

Nous réunissons dans ce travail leurs observations auxquelles nous joignons 6 cas personnels.

II - LA MALADIE DE FANCONI

Rappel clinique

A) ETIOLOGIE

Nous en rappellerons les principales données.

1) Prédominance dans le sexe masculin :

2/3 des cas publiés.

2) Début des troubles hématologiques

se situant généralement au cours de la seconde enfance. Lorsque plusieurs sujets d'une fratrie sont atteints, les manifestations sanguines apparaissent volontiers à des âges très voisins.

3) Caractère familial du syndrome

Il est noté, dans plus de la moitié des cas publiés, la présence :

- soit d'une anémie de FANCONI typique chez plusieurs membres d'une même fratrie,
- soit de troubles hématologiques ou de malformations importantes.

Par contre, dans la quasi-totalité des familles, les parents sont indemnes.

4) Notion de consanguinité

Chez les parents dans 25 % des cas.

B) TABLEAU CLINIQUE

Il associe :

1) Les troubles malformatifs :

Sur les 103 observations réunies dans la Thèse de MOULIN (LYON 1959), on note par ordre de fréquence :

- | | | |
|---------------------------------------|------|---------|
| - L'hyperpigmentation cutanée | 84 % | des cas |
| - L'hypotrophie staturo-pondérale | 70 % | " |
| - Les Malformations squelettiques : | | |
| . Membres supérieurs (pouce) | 53 % | " |
| . Membres inférieurs | 19 % | " |
| - L'Hypogonadisme | 30 % | " |
| - Un Strabisme | 25 % | " |
| - Des malformations rénales | 23 % | " |
| - Une microphthalmie | 9 % | " |
| - Des anomalies de l'appareil auditif | 6 % | " |

2) Les troubles hématologiques :

a) Ils résultent de l'atteinte globale de l'hématopoïèse médullaire :

- . L'anémie est constante normochrome ou hyperchrome, avec macrocytose et réticulopénie.
- . La thrombocytopénie est fréquente entraînant des manifestations hémorragiques qui ne sont pas toujours parallèles au chiffre plaquettaire.
- . Enfin, il y a leucopénie avec neutropénie. Pendant la période d'installation des anomalies sanguines, le tableau est souvent dissocié.

b) Le myélogramme confirme l'aplasie médullaire. Elle est généralement évidente à l'examen macroscopique et microscopique. Elle s'accompagne des modifications habituelles du réticulum médullaire : trame lymphoréticulaire abondante avec plasmocytose nette.

c) Parmi les autres investigations hématologiques, il a été relevé par plusieurs auteurs :

- . La présence d'hémoglobine alcalino-résistante, les taux les plus fréquemment rencontrés étant compris entre 5 % et 10 %.
- . La présence d'un facteur hémolytique extra corpusculaire plus que globulaire ; les techniques de marquage par le radiochrome objectivent un net raccourcissement de la survie des hématies.
- . Une hémossidérose secondaire aux transfusions répétées.

C) E V O L U T I O N

1) Spontanément elle comporte des fluctuations qui aboutissent plus ou moins rapidement à l'issue fatale dans un tableau hémorragique ou infectieux. Rappelons l'éventualité d'une évolution vers un état leucémique aigu.

2) Grâce à la thérapeutique associant transfusions, corticothérapie prolongée et androgénothérapie par périodes, on tente de faire franchir à certains malades le cap dangereux de l'enfance, en espérant une stabilisation des troubles hématologiques à l'âge adulte.

La splénectomie donne des résultats variables. MOULIN en rapporte 26 exemples dans sa Thèse, dans une douzaine de cas elle a paru exercer une influence favorable.

o o
o

PREMIERE PARTIE

L E S M E T H O D E S

2) Incubation

Le prélèvement est laissé 72 heures au bain-marie à 37°, dans l'obscurité.

Après ce délai, on ajoute 2 ml d'une solution isotonique de COLCHICINE à 0,04 %, que l'on laisse agir pendant 2 heures à l'étuve à 37°. On centrifuge la suspension 7 minutes à 800 t/mn.

3) Eclatement et fixation

Eclatement :

L'enchevêtrement des chromosomes est resté longtemps un des obstacles majeurs à leur dénombrement. Leur dispersion par choc hypotonique découverte par HSU (1952) a permis de surmonter cette difficulté. Le choc hypotonique éparpille les chromosomes dans le noyau gonflé.

Après la centrifugation le surnageant est rejeté et le tube est rempli aux 2/3 avec le mélange hypotonique suivant :

- Sérum humain AB à 37° 1 vol.
- Eau distillée 5 vol.

On laisse agir ce mélange pendant 7 minutes, puis l'on centrifuge pendant 5 minutes à 800 t/mn. Le contact entre la préparation et le milieu hypotonique ne doit pas durer plus de 14 minutes.

1ère fixation :

Le milieu hypotonique est remplacé par le fixateur de CARNOY à 0° qu'on laisse agir 45 minutes.

2ème fixation rapide :

On centrifuge à nouveau pendant 8 minutes, le fixateur de CARNOY est remplacé par :

- Acide acétique glacial 1 vol.
- Alcool éthylique 3 vol.

Le tube bouché peut alors être conservé au réfrigérateur pour la suite des manipulations.

4) Etalement et coloration

L'Etalement se fait sur lame froide. Après séchage complet, on hydrolyse dans l'HCl normal à 60° pendant 6 minutes et 30 secondes.

On rince à l'eau glacée.

La coloration est faite par le bleu de Unna pendant 15 minutes. La préparation est montée au baume du Canada, et peut être alors examinée et photographiée. Les mitoses sont photographiées au hasard, sans qu'il soit tenu compte des anomalies qu'elles peuvent présenter. Seule, une bonne dispersion des chromosomes dans les mitoses guide le choix des photographies.

B) CULTURE DE MOELLE

Pour l'étude du caryotype sur moelle osseuse, la technique utilisée est très voisine. Ce sont surtout les temps d'incubation et de choc, avec un milieu plus hypotonique que pour le sang, qui diffèrent.

- Mise en culture de 1 à 2 ml de suc médullaire dans un tube contenant le même milieu que pour le sang.
- Incubation à 37° pendant 48 heures.
- Au terme de ce délai, on ajoute 2 ml de colchicine à 0,04 % qu'on laisse agir 2 heures à 37°.
- Le choc hypotonique est réalisé, pendant 30 minutes, dans le milieu suivant :
 - Sérum humain AB à 37° 1 ml
 - Eau distillée 5,5 ml
- Le reste des opérations est identique.

II - METHODE DE CLASSIFICATION DES CHROMOSOMES

Elle suit le protocole établi à DENVER en 1960 :

- 1) Les chromosomes sont classés par un ordre de grandeur décroissante, le plus grand portant le n° 1 et le plus petit le n° 22, la reconnaissance de chacun d'eux est basé d'une

part sur la longueur relative de l'élément, d'autre part sur la position de son centromère : médian, sub médian, distal ou sub terminal.

2) A l'intérieur de chaque groupe, les chromosomes sont rangés par ordre de taille décroissante.

Les cellules somatiques du sujet normal possèdent 46 chromosomes groupés en 23 paires, chaque paire étant constituée d'un chromosome venant du père et d'un chromosome venant de la mère. Il existe :

- 22 paires d'autosomes, c'est-à-dire de chromosomes communs aux deux sexes,
- 1 paire de gonosome propre à chaque sexe :
 - . XX pour la femme
 - . XY pour l'homme.

La classification de DENVER définit 7 groupes que nous rappelons brièvement :

A - Groupe (1-3) : Grands chromosomes à centromère presque médian.

B - Groupe (4-5) : Grands chromosomes à centromère distal.

C - Groupe (6-12) : Chromosomes de taille moyenne à centromère sub médian.

D - Groupe (13-15) : Chromosomes de taille moyenne à centromère sub terminal (chromosome acrocentrique) et possédant des satellites.

E - Groupe (16-18) : Chromosomes petits à centromère presque médian (16) ou sub médian.

F - Groupe (19-20) : Chromosomes petits à centromère médian ("en croix de St André").

G - Groupe (21-22) : Très petits chromosomes acrocentriques portant inconstamment des satellites.

Le gonosome X est un chromosome de taille moyenne, ressemblant au chromosome 6.

Le gonosome Y est un petit acrocentrique ressemblant au groupe 21-22, mais ne possédant jamais de satellite.

DEUXIEME PARTIE

LE MATERIEL D'ETUDE

Notre matériel d'étude comprend :

1) Six observations d'Anémie de FANCONI qui nous ont été confiées par le Pr CROIZAT, le Pr JEUNE, le Pr MONNET, le Pr REVOL et le Dr L. GAILLARD. Nous tenons à les remercier très sincèrement de nous avoir ainsi permis de réaliser ce travail.

2) Cent soixante huit malades pris comme témoins et dont les 2 214 caryotypes nous serviront de comparaison avec ceux effectués dans les pancytopénies constitutionnelles.

Dans ce groupe :

- . les caryotypes de 66 malades nous ont été confiés par Mme le Dr C. LAURENT (laboratoire de cytogénétique de l'INSTITUT PASTEUR). Nous la remercions vivement de sa collaboration.
- . les 102 autres malades proviennent des dossiers du laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital E. Herriot (Service du Dr D. GERMAIN) où les caryotypes ont été réalisés par Mme le Dr REQUIN avec l'assistance technique de Mme GAJA.

I - NOS OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Patrick A.

(Service du Pr MONNET)

Antécédents :

- . Familiaux :
 - Parents non consanguins en bonne santé,
 - Une soeur normale.
- . Personnels :
 - Accouchement normal à terme, pas d'incident particulier jusqu'au début de sa maladie.

Début Clinique

Le 6 octobre 1959, à l'âge de 8 1/2 ans, l'enfant est hospitalisé pour une pâleur qui s'accroît progressivement, pour des épistaxis et des rhino-pharyngites à répétition.

Examens

Clinique :

On note

1) Une hypotrophie staturo-pondérale. La courbe de taille avoisine la 2° D.S. inférieure.

2) Une pigmentation diffuse prédominant dans le dos. Quelques taches plus nettes sur l'abdomen.

3) Des malformations du pouce gauche avec implantation basse, coup de râpe sur l'éminence thénar et tendance à l'indexisation.

4) Un testicule droit hypoplasique.

Hématologiques :

Ils confirment la pancytopenie.

1) Hémogramme : Globules Rouges = 1 520 000

Globules Blancs = 4 100 avec 25% de PN

Plaquettes = 27 000

2) Myélogramme : Aplasie médullaire majeure.

Il est noté par ailleurs, à l'entrée, un taux d'hémoglobine alcalino-résistante à 15 % (les taux sont normaux chez les parents).

Un bilan complet est pratiqué : les diverses investigations endocriniennes, neurologiques, O.R.L. et ophtalmologiques n'apportent rien. Les U.I.V. sont normales.

Evolution

Dès octobre 1959, la thérapeutique va associer :

1) des transfusions de sang,

2) des injections d'A.C.T.H. = 25 mg/semaine pendant 3 ans,

3) une corticothérapie = 20 mg/jour de prednisone

jusqu'en avril 1963. En raison des signes d'hypercorticisme,

la posologie est baissée à 15 mg un jour sur deux, puis à 10 mg un jour sur deux depuis avril 1967.

4) une androgénothérapie : 30 mg par mois de méthyltestostérone (Glosso-stérandryl) sur un mode discontinu : début 1960 - avril 1962 - et plus régulièrement depuis octobre 1964 à la dose de 20 mg par mois.

L'état hématologique de l'enfant subit des fluctuations nécessitant des transfusions assez espacées.

Le dernier myélogramme du 29 mars 1967 montre une densité cellulaire diminuée avec de nombreux mastocytes. La série érythroblastique est abondante, elle comporte cependant des troubles de maturation de type macroblastique. Les mégacaryocytes sont en nombre diminué.

L'hémogramme du 29 juin 1967 montre :

Globules Rouges = 2 750 000

Globules Blancs = 3 200

Plaquettes = 38 000

RESUME

- { . Début des troubles hématologiques à 8 1/2 ans
- { . Hypotrophie staturo-pondérale
- { . Hyperpigmentation cutanée
- { . Malformation du pouce gauche
- { . Hypoplasie du testicule droit
- { . Hb F = 15 %

OBSERVATION N° II
=====

Christian B.

(Service des Pr CROIZAT et REVOL)

Antécédents :

. Familiaux :

- Parents en bonne santé, non consanguins,
- Deux soeurs, un frère en bonne santé.

. Personnels :

- Enfant né à terme en 1958 mais avec un vestige de pouce droit relié à la main uniquement par des plans cutanés ; l'amputation en fut réalisée au 3ème jour.

Le pouce gauche était replié en adduction et a nécessité un traitement orthopédique.

Début Clinique

En avril 1966, à la suite d'une rougeole, on découvre, à l'occasion d'épistaxis abondantes, une thrombopénie à 18 000. Grâce au traitement associant des transfusions et une corticothérapie, le taux des plaquettes va remonter. Mais en octobre 1966, la pancytopénie se précise malgré une reprise de la prednisone.

Examens

Cliniques :

A l'entrée dans le service en janvier 1967, on note

- 1) Absence du pouce droit.
- 2) Une pigmentation cutanée anormale.
- 3) Et à l'U.I.V. : rein droit ectopique dont le pyélo-

gramme se projette sur L4.

Les examens O.R.L. et ophtalmologiques sont normaux.

Hématologiques :

. Hémogramme : Globules Rouges = 3 000 000
Globules Blancs = 3 000 avec 61% de PN
Plaquettes = 75 000

- . Myélogramme : Densité cellulaire sub normale. Série érythroblastique abondante avec troubles de maturation peu accentués. Mégacaryocytes en nombre diminué.
- . Taux d'Hb F à 23 %.
- . Dosage des folates du sang et bilan enzymatique des globules rouges normaux.

Evolution

Depuis février 1967, l'enfant reçoit un traitement associant corticoïdes et androgènes. Son état général est satisfaisant.

RESUME

- (. Début des troubles hématologiques à 7 1/2 ans
- (. Hyperpigmentation cutanée
- (. Malformation du pouce
- (. Rein droit ectopique
- (. Hb F = 23 %

OBSERVATION N° III

Raymonde G.

(Service du Pr JEUNE)

Antécédents :

- Née à terme en 1948 d'une union consanguine.
- Parents en bonne santé, ainsi que deux demi-frère et soeur.
- Aucune maladie importante n'est observée jusqu'à l'affection actuelle.

Début Clinique

Depuis l'âge de 7 ans, l'enfant présente, à l'occasion de divers épisodes infectieux, des épistaxis abondantes et répétées.

En mars 1957, l'enfant doit être hospitalisée d'urgence pour hémorragies graves.

Examens

Cliniques :

On note dès l'entrée :

- 1) une hypotrophie staturo-pondérale avec :
 - . taille inférieur à 2,5 D.S.
 - . microcéphalie : le P.C. est à 47,5 cm soit - 3,3 cm par rapport à la taille.
- 2) Une hyperpigmentation cutanée sombre, diffuse.
- 3) Des troubles neurologiques :
 - . paralysie faciale droite
 - . hyperréflexie tendineuse avec trépidation épileptoïde du pied.
- 4) Certaines malformations :
 - . Aspect vieillot du faciès.
 - . Pavillon de l'oreille droite malformé.
 - . Anomalies des mains : à droite le pouce est

absent, et sur la radiographie, il manque la colonne osseuse du premier doigt. De plus, le pouls radial est absent, il est perçu au bord cubital du poignet. A gauche pouce petit et tubulaire.

Hématologiques :

Le bilan hématologique révèle une pancytopénie.

- . N.F. = Globules Rouges = 2 000 000
- Globules Blancs = 3 000
- Plaquettes = entre 50 000 et 100 000 au cours de la première hospitalisation.
- . Myélogramme : Aplasie médullaire totale. Les seuls éléments présents sont lympho-plasmocytaires ou réticulaires.
- . Présence enfin d'hémoglobine foetale à 5,75 %.

Parmi les autres examens pratiqués, on retient :

- . Une U.I.V. normale.
- . Un niveau mental de 5 ans. Q.I. autour de 50.

Evolution

L'enfant est mise en mars 1957 à la prednisone : 20 mg/jour, jusqu'en février 1958, date à laquelle l'état général est bon.

Le 2 octobre 1958 : SPLENECTOMIE : rate de petit volume, histologiquement normale.

Quatre mois après, le taux de plaquettes tombe à moins de 1 000, le tableau de pancytopenie est majeur et l'on est obligé de reprendre la prednisone à 30 mg/jour.

En 1959 : L'aplasie médullaire persistant, l'androgénothérapie (25 mg/jour de méthyltestostérone) va être associée à la corticothérapie.

Les résultats sont excellents tant au point de vue clinique qu'hématologique.

Au cours de l'année 1960 : les signes d'hyperandrogénisme étant importants, les posologies doivent être diminuées :

- . méthyltestostérone : 5 mg/jour
- . prednisone : 10 mg un jour sur deux.

Entre 1961 et 1963 :

- . Les signes de puberté apparaissent.

En 1963 : Règles +, $P = S_2 A_2 P_3$.

- . La courbe de taille reste stationnaire, alors que l'âge osseux est normal.
- . La thrombopénie persiste alors que les autres lignées sont correctement représentées.

En 1967 : Toujours sous le même traitement l'enfant fait une hématomatose importante. Les radios gastriques ne montrent pas d'ulcère.

Le dernier bilan hématologique montre :

Globules Rouges	=	2 970 000
Globules Blancs	=	3 500
Plaquettes	=	34 000

Sur le myélogramme, les trois lignées sont légèrement diminuées.

RESUME

- (. Parents consanguins
- (. Début des troubles hématologiques à 7 ans.
- (. Hypotrophie staturo-pondérale
- (. Hyperpigmentation cutanée
- (. Malformations - oreille externe
 - absence du pouce droit
- (. Hb F = 5,75 %

OBSERVATION N° IV

Brigitte K.

(Service des Pr CROIZAT et REVOL)

Antécédents :

- L'enfant est née à terme en 1958.
- Pas d'antécédents familiaux notables.
- Une soeur puinée née en juillet 1967 sans malformation.

Début Clinique

Se fait par l'apparition progressive d'une asthénie et d'une pâleur cutanéomuqueuse.

Examens

Cliniques :

L'enfant est hospitalisée le 16 mai 1967 à l'âge de 8 ans et 5 mois, et l'on note :

- 1) une légère hypotrophie staturo-pondérale, atteignant à peine la 1ère D.S. inférieure.
 - 2) Des troubles de la pigmentation cutanée :
 - petites taches café au lait,
 - taches dépigmentées sur l'abdomen.
 - 3) Une scoliose modérée de la colonne dorsale, à convexité gauche.
- Pas d'autres anomalies. Le pouce est normalement implanté.
U.I.V. normale.

Hématologiques :

La pancytopenie est sévère :

- . N.F. : Globules Rouges = 2 050 000
- Globules Blancs = 1 800 avec 24% de PN
- Plaquettes = 24 000
- . Myélogramme : Moelle nettement hypoplasique avec assez nombreux mastocytes et plasmocytes (4 à 5 %).

Signalons d'autre part que :

- . Le taux d'hémoglobine foetale est augmenté comme dans nos autres observations.
- . Le caryotype a été pratiqué AVANT tout traitement.

Evolution

En juin 1967, l'enfant est mise à la Prednisone : 40 mg/jour et depuis juillet 1967 la posologie a été baissée à 20 mg/jour (1 mg/kg).

L'état général est satisfaisant.

Aux diverses numérations, les taux d'éléments figurés oscillent :

- . Globules Rouges entre 2 600 000 et 3 000 000
- . Globules Blancs entre 3 800 et 6 500
- . Plaquettes entre 30 000 et 50 000

RESUME

- (. Début des troubles hématologiques à 8 ans
- (. Troubles de la pigmentation cutanée
- (. Scoliose

OBSERVATION N° V
=====

Nadine P.

(Service des Pr CROIZAT et REVOL)

Antécédents :

- . Familiaux :
 - Parents en bonne santé, non consanguins.
 - Deux enfants dans la fratrie sont mort-nés, l'un présentait une bifidité d'un pouce.
- . Personnels :
 - Née prématurée à 7 1/2 mois en 1955.
 - La première enfance se passe sans incident particulier.

Début Clinique

Les troubles se manifestent en mai 1965, l'enfant étant âgée alors de 10 ans.

Le tableau clinique associe :

- une tendance marquée aux hématomes.
- quelques douleurs abdominales atypiques.
- une température sub fébrile évoluant depuis plusieurs mois.

Examens

En octobre 1965 :

- . Hémogramme : Globules Rouges = 3 950 000
Globules Blancs = 3 600 avec 50% de PN
Plaquettes = 50 000
- . Myélogramme : Moelle de densité normale comportant une nette plasmocytose, une réaction érythroblastique macrocytaire, 7 % de cellules réticulaires irritatives.

L'enfant reçoit 30 mg de prednisone par jour à partir d'octobre 1965. Cette posologie est diminuée progressivement à 5 mg un jour sur deux en janvier 1966.

En février 1966 :

La pancytopenie s'accroît :

- . Hémogramme : Globules Rouges = 3 400 000
Globules Blancs = 3 300 avec 32 % de PN
Plaquettes = 22 000
- . Myélogramme : La moelle est pauvre avec atteinte des trois lignées et nette plasmocytose.
- . La recherche de thrombo et leucoagglutinines est normale, le taux sanguin de vitamine B 12 est normal.

L'enfant est alors mis au Solumédrol : 60 mg un jour sur deux. Cette thérapeutique sera poursuivie jusqu'en avril 1966.

En juin 1966 :

Outre la pancytopenie persistante, plusieurs faits sont notés :

- 1) Un retard de taille à moins 2 D.S., le P.C. est normal pour la taille.
- 2) Une pigmentation cutanée au niveau du tronc et de la région périnéale, avec taches brunâtres sur le bras et la cuisse droite.
- 3) A l'U.I.V. : rein droit en position pelvienne avec petit uretère.
- 4) Un taux d'hémoglobine foetale à 8 %.

Le diagnostic d'anémie de FANCONI peut être ainsi confirmé.

Le 19 octobre 1966 : SPLENECTOMIE

Après une ascension des plaquettes à 300 000, la thrombopénie réapparaît le mois suivant.

Année 1967 :

L'enfant ne reçoit plus de corticothérapie. L'état général est satisfaisant. La puberté s'amorce.

- . Le taux des Globules Rouges varie entre 2 100 000 et 3 400 000
- . Le taux des Globules Blancs varie entre 2 200 et 4 500
- . Les Plaquettes varient entre 4 200 et 90 000

L'enfant a reçu trois transfusions de 250 ml depuis octobre 1966.

RESUME

- (. Début des troubles hématologiques à 10 ans
- (. Hypotrophie staturale
- (. Hyperpigmentation cutanée
- (. Rein droit pelvien
- (. Hb F = 8 %

OBSERVATION N° VI

Martine R.

(Service du Dr L. GAILLARD)

Antécédents :

- . Familiaux :
 - Un pied bot chez le grand père paternel.
 - Parents en bonne santé, ainsi que deux autres enfants dans la fratrie.
- . Personnels :
 - Enfant née prématurée avec un poids de 2,350 kg.

Début Clinique

L'enfant est hospitalisée en mai 1959 à l'âge de 10 mois pour hypotrophie et anémie.

Examens

Cliniques :

On note :

- 1) Une hypotrophie staturo-pondérale importante. Et, au cours du développement de l'enfant, la courbe de croissance s'inscrira sur la 4ème D.S. inférieure.
- 2) Une microcéphalie. Plus tard le Q.I. sera calculé à 50.
- 3) Des malformations du squelette :
 - Pieds bots.
 - Anomalies des mains avec :
 - . Clinodactylie des trois derniers doigts de la main droite et du 4ème doigt gauche.

. Pouce implanté bas avec hypoplasie de l'éminence
thénar.

. Plis palmaires uniques bilatéraux.

- Coxa valga.

Hématologiques :

. Hépatosplénomégalie à l'entrée.

. N.F. : Globules Rouges = 2 500 000

Globules Blancs = 14 200 avec 28% de PN

Plaquettes = 284 000

. Myélogramme : Hypoplasie médullaire portant surtout sur
la lignée rouge.

. Splénoqramme : Réaction réticulaire et monocytaire
d'aspect bénin.

Bilan complémentaire :

S'est avéré normal.

Pas de trouble de la pigmentation.

Examen ophtalmique normal.

U.I.V. normales.

Au début, la pancytopenie n'est donc pas évidente, car seule
la lignée rouge est atteinte.

Evolution

Dès juin 1959 :

L'enfant est mise à la corticothérapie à 15 mg/jour de
Dectancyl. Arrêtée trois mois plus tard, elle devra être
reprise en raison d'une rechute de l'anémie ; on y adjoindra
jusqu'en mars 1960 une androgénothérapie sous forme de testo-
stérone retard toutes les trois semaines.

A partir de janvier 1961 :

Alors que l'anémie persiste, la pancytopenie va se manifester
chaque fois que l'on tente d'arrêter la thérapeutique
(androgènes + corticoïdes). Elle le fait par plusieurs modali-
tés :

. soit par une thrombopénie modérée, retrouvée plusieurs fois autour de 130 000 (janvier 1961).

. soit par une leucopénie avec 2 600 Globules Rouges (janvier 1963) avec chaque fois image d'une moelle hypoplasique.

L'anémie par contre persiste autour de 2 700 000, 3 000 000.

Depuis janvier 1961, l'enfant reçoit : Prednisone (2 mg/jour) plus un anabolisant de synthèse (1/2 mg/jour).

Les résultats sont très satisfaisants et les derniers examens pratiqués en 1967 montrent :

. N.F. : Globules Rouges = 3 300 000

Globules Blancs = 6 200

Plaquettes = 270 000

. La moelle est modérément hypoplasique, de composition normale.

RESUME

- { . Début des troubles hématologiques à 10 mois
- { . Nanisme avec microcéphalie
- { . Anomalies des mains avec :
 - implantation basse du pouce
 - clinodactylie
 - pli palmaire unique
- { . Pieds bots
- { . Coxa valga

II - NOS TEMOINS

Nous avons examiné deux groupes de dossiers provenant de deux laboratoires différents, mais utilisant les mêmes techniques.

1) Le Premier Groupe :

réunit des caryotypes effectués dans le laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Edouard Herriot (Dr GERMAIN) par Mme le Dr REQUIN.

- Nombre de dossiers examinés : 102

- Nombre de mitoses étudiées : 1527

Ces dossiers ont été pris au hasard, mais il faut noter, qu'en raison du recrutement de ce service, un tiers des malades présentait une hémopathie.

2) Le Deuxième Groupe :

réunit les caryotypes examinés au laboratoire de cytogénétique de l'Institut Pasteur (Dr C. LAURENT).

- Nombre de dossiers examinés : 66

- Nombre de mitoses étudiées : 687

Le recrutement de ce service concerne plus particulièrement des affections génétiques et 90 % des dossiers se rapportent à des enfants polymalformés.

TROISIEME PARTIE

L E S R E S U L T A T S

Les aberrations chromosomiques sont de nature extrêmement variée, mais peuvent se regrouper en plusieurs catégories :

Certaines, stéréotypées, définissent des syndromes le plus souvent malformatifs :

- . aneuploïdies autosomiques et gonosomiques,
- . anomalies de structure par délétion, portant sur le bras court ou le bras long de certains chromosomes.

D'autres, plus difficiles à classer, sont mises en évidence au cours de processus malins : polyploïdies, plus rarement haplosomie.

Enfin, la structure des chromosomes peut être perturbée sous l'influence de facteurs agressifs variés, physiques, chimiques ou viraux.

Dans l'anémie de FANCONI, ce sont essentiellement de telles modifications qui sont observées et que nous allons tout d'abord décrire.

I - LES ANOMALIES DE STRUCTURE DES CHROMOSOMES

1) Les LACUNES (GAPS)

sont des modifications de substance qui rendent une portion de l'élément chromatidien moins colorable.

2) Les CASSURES (BREAKS)

sont des pertes de substances intersticielles ou terminales, entraînant la disparition de petites portions de chromatides.

Suivant leur situation, on distingue :

- les cassures chromatidiennes (intéressant une seule chromatide)
- les cassures chromosomiques : la rupture porte sur les deux chromatides généralement au même niveau.

ANOMALIES DE STRUCTURE

CHROMATIDIENNE



LACUNES



CASSURE



ECHANGES

CHROMOSOMIQUE



CASSURE

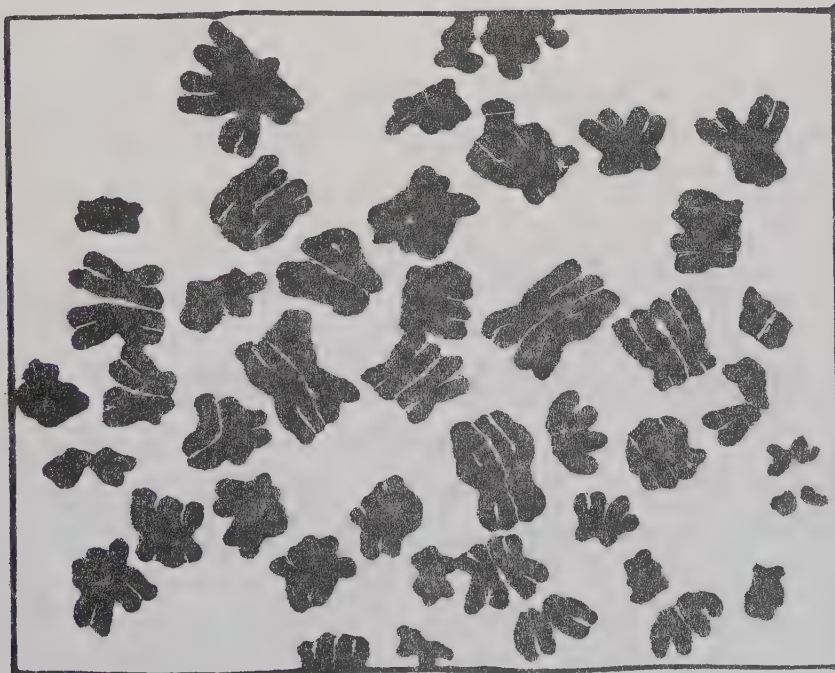


ANNEAU



DICENTRIQUE

ENDOMITOSE :



3) Les FRAGMENTS

résultent des cassures chromosomiques ; ils peuvent rester au voisinage immédiat du chromosome lésé ou se trouver en un point quelconque de la mitose.

4) Les chromosomes DICENTRIQUES

se présentent avec deux centromères distincts. Ils résulteraient pour certains auteurs de cassures intéressant deux chromosomes suivies de translocation.

5) Les chromosomes en ANNEAU (RING chromosome)

résultent du recollement après cassure des extrémités d'un même chromosome.

6) Les ECHANGES chromatidiens

proviennent de l'accolement après cassure des chromatides appartenant à deux chromosomes. Ils forment alors des figures tri ou quadriradiales.

7) L'ENDOMITOSE (ENDOREDUPPLICATION)

est l'image du dédoublement de tous les chromosomes et les paires ainsi produites restent facilement reconnaissables sur la préparation.

8) La POLYPLOIDIE

est la multiplication du nombre haploïde normal. On dit que la polyploïdie est euploïde quand aucun chromosome ne manque ou n'est en supplément.

II - ETUDE des CARYOTYPES dans L'ANEMIE DE FANCONI

A) RESULTATS DE NOS SIX OBSERVATIONS

Ils sont réunis dans le Tableau n° I.

Nous dégagerons cependant ce qui fait l'unité de ces différents caryotypes ainsi que leurs quelques points discordants.

1) Unité dans la réalisation des caryotypes

a) Pour chacun des six malades, l'étude a porté sur deux grandes séries de caryotypes :

- les uns pratiqués sur sang capillaire,
- les autres à partir de suc médullaire.

b) Tous les caryotypes ont été effectués dans le même laboratoire suivant les techniques décrites précédemment.

c) Enfin, tous les malades présentaient une pancytopénie au moment de l'examen.

2) Unité des résultats : chez 5 malades sur 6.

a) Fréquence élevée des anomalies globales :

- Le taux de ces anomalies est donné en pourcentage de mitoses anormales par rapport aux mitoses examinées. Le terme de mitose "anormale" est attribué à toute mitose dont au moins un des chromosomes présente une anomalie de structure.

On remarque que le taux des aberrations structurales des cellules du sang périphérique est plus élevé que celui des cellules médullaires :

il varie de 63 % à 94 % pour le sang,
et de 29 % à 68 % pour la moelle.

- La thérapeutique reçue par les malades ne semble pas avoir influencé nos résultats. En effet, dans l'un de nos cas (OBS. n° 4) comportant 94 % de mitoses anormales, le malade n'avait reçu aucun traitement au moment où fut réalisé le caryotype. Inversement, dans la seule observation présentant un taux faible de cassures (OBS. n° 6) l'enfant était soumis depuis 7 ans à un traitement associant corticoïdes et androgènes.

Ce fait important a été signalé par plusieurs auteurs. Mais pour plus d'objectivité, nous avons tenu à rapporter dans le tableau n° I l'âge des malades au début de leur traitement et lors du caryotype.

b) Fréquence élevée des "breaks"

Dans la colonne n° 5 des pourcentages, nous avons inscrit le taux des mitoses présentant :

- . soit des cassures chromatidiennes,
- . soit des cassures chromosomiques,
- . soit des fragments.

C'est ce taux en effet qui est le plus souvent donné dans la littérature (SCHROEDER - BLOOM - GERMAN). Il ne tient pas compte des lacunes, anomalie fréquente, dont beaucoup d'auteurs ne font pas cas.

Ce taux varie dans les 5 cas :

- de 28 à 83 % pour les cellules sanguines
- de 16 à 40 % pour les cellules médullaires.

c) Fréquence des anomalies majeures

. Dans le sang :

- Echanges de chromatide, Endomitoses et polyploïdies ont été relevés chez nos 5 malades.

Sur les 210 mitoses totales, il a été noté :

- 17 échanges
- 19 endomitoses
- 12 mitoses polyploïdes.

- Les remaniements chromosomiques, anomalies beaucoup plus rares, jamais décrites chez des sujets normaux, atteignent un taux moins important ; sur les 210 mitoses :

- absence dans un cas sur cinq,
- 6 chromosomes dicentriques,
- 3 chromosomes en anneau.

. Dans la moelle osseuse :

Sur les 171 caryotypes pratiqués chez ces 5 malades, nous avons relevé :

- 9 échanges de chromatides,
- 12 endomitoses,
- 1 chromosome dicentrique,
- 3 chromosomes en anneau.

d) "Indice de fragilité" élevé

Une des particularités retrouvée dans 5 observations sur les 6 rapportées est l'existence, dans une mitose donnée, de plusieurs chromosomes "cassés".

Aussi, pour préciser ce point, nous avons tenté de définir un "indice de fragilité chromosomique" par le rapport suivant :

$$i = \frac{\text{nombre de chromosomes anormaux}}{\text{nombre de mitoses anormales}}$$

SCHROEDER est le seul dans la littérature à mentionner ce chiffre.

Calculé pour les cassures uniquement, nous constatons :

. $1,5 \leq i \leq 2$ dans les mitoses des cellules du sang périphérique

. $1,4 \leq i \leq 3$ dans les mitoses des cellules de la moelle osseuse où une seule fois $i = 1$.

Ce même indice apparaît beaucoup plus faible dans le groupe témoin. Sur 168 malades, soit dans 2214 caryotypes :

Il est nul dans 40 % des cas) ce qui représente

Egal à 1 dans 44,6 % des cas) 84,6 % des caryotypes.

Entre 1 et 2 dans 14,8 % des cas seulement.

Supérieur à 2 dans un seul cas (chez une malade présentant des fausses couches à répétition).

3) Localisation des anomalies

L'anomalie de structure se répartit apparemment au hasard dans les différentes mitoses d'un même sujet. Cependant, nous avons constaté que les chromosomes grands et moyens des groupes A, B et C sont plus volontiers le siège de modifications. Il paraît probable que cette relative électivité résulte de la taille des chromosomes d'autant que les bras longs de ceux-ci sont plus souvent touchés que les bras courts.

Le tableau suivant nous montre la répartition des anomalies.

Il a été établi à partir de nos 6 observations, soit :

- 17 526 chromosomes vus
- dont 20°/°° environ de chromosomes anormaux.

	NOMBRE DE LACUNES	NOMBRE DE CASSURES CHROMATIDIENNES	NOMBRE DE CASSURES CHROMOSOMIQUES
A	30	39	28
B	33	29	7
C	34	50	21
D	13	7	4
E	4	8	3
F	1	1	3
G	0	0	0

Des constations identiques seront faites dans notre groupe témoin.

4) Observation n° VI

L'étude cytogénétique a été réalisée chez cet enfant aux âges de 8 et 9 ans. Elle montre que :

- sur 30 mitoses examinées à partir des cellules du sang périphérique :
 - . 10 % présentent une anomalie de structure,
 - . 3 % renferment une cassure chromosomique.

TABEAU N° I - RESULTATS DE NOS 6 OBSERVATIONS

OBSERVATIONS	AGE DES MALADES		Nombre		Pourcentage					Nombre					INDICE
	au début du TRAITEMENT	lors du CARYOTYPE	MITOSES EXAMINEES	SANG MOELLE	ANOMALIES GLOBALES	MITOSES avec LACUNES	M.avec CASSURES CHROMATIDIENNES	M.avec CASSURES CHROMOSOMIQUES	CASSURES + FRAGMENTS	ECHANGE	DICENTRIQUE	ANNEAU	ENDOMITOSE	POLYPLOIDIE	
1 Patrick A.	8 ans	15 ans	57	31	63%	30%	21%	18%	42%	3	1	1	4	4	2
2 Christian B.	8 ans	9 ans	45	83	64%	31%	20%	4%	28%	2	2	0	4	0	1,4
3 Raymonde G.	9 ans	17 ans 19 ans	33	24	79%	27%	24%	6%	33%	4	0	1	7	3	1,5
4 Brigitte K.	8 6/12	8 5/12	36	22	94%	50%	40%	33%	83%	7	0	0	3	1	2
5 Nadine P.	10 ans	11 ans	39	11	77%	38%	28%	33%	50%	1	3	1	1	2	2
6 Martine R.	10 mois	8 ans 9 ans	30	26	10%	0	7%	3%	10%	0	0	0	0	0	2,5

- sur 26 mitoses examinées à partir du suc médullaire :
 - . 7,6 % présentent une anomalie,
 - . aucune ne renferme de cassure chromosomique.
- sur les 56 mitoses totales, aucune anomalie majeure n'a été décelée.

Ces résultats diffèrent très nettement avec ceux que nous avons indiqués pour les cinq autres malades. Nous ne pouvons actuellement donner d'explication formelle à cette discordance. Notons cependant que chez ce malade les troubles hématologiques n'ont jamais été sévères, l'aplasie médullaire a toujours été très modérée.

B) REVUE DE LA LITTERATURE

A notre connaissance, 24 cas d'anémie de FANCONI ont été antérieurement publiés avec étude cytogénétique. Nous avons réuni dans le tableau n° II les résultats de ces travaux qui concordent étroitement avec nos propres constatations. Nous nous bornerons à rappeler ci-dessous les faits les plus importants signalés par les Auteurs.

1) SCHROEDER et Coll. : 4 CAS.

- En 1964, les auteurs publient les deux premières observations d'anomalies chromosomiques relevées dans les caryotypes de deux frères atteints d'anémie de FANCONI. Dans une publication plus récente (1966), ils rapportent deux nouveaux cas.
- Le chiffre des mitoses anormales varie chez ces quatre sujets de 40 à 49 % par rapport au nombre de mitoses examinées sur culture de sang périphérique.
- D'autre part, LOHR a mis en évidence chez ces quatre malades un déficit en hexokinase dans tous les éléments figurés du sang. Aussi les auteurs émettent l'hypothèse d'une relation possible entre le déficit enzymatique et les désordres chromosomiques.

2) BLOOM et Coll. : 12 CAS

- Dans 10 de ces 12 cas, les anomalies de structure des chromosomes sont particulièrement fréquentes :

. le pourcentage des lacunes a été trouvé supérieur à 8 % dans quatre cas. L'auteur estime, d'après un contrôle effectué sur 1480 caryotypes de 68 patients, que le pourcentage de mitoses comprenant des lacunes chromatidiennes doit être supérieur à 8 % pour être considéré comme anormal.

. le pourcentage des cassures varie entre 4 et 42%.
Il n'y a pas de corrélation entre le taux des lacunes et des cassures chez le même individu.

- L'accent est mis sur le fait qu'aucune relation entre la chimiothérapie, les transfusions d'une part et le taux des aberrations chromosomiques d'autre part ne peut être retenue.

3) SCHMID et Coll. : 3 CAS

- Le taux des mitoses anormales est supérieur à 50 % dans les trois observations.

Il est 20 fois supérieur à celui trouvé dans les contrôles effectués.

- Deux frères figurent dans ces trois cas, l'étude cytogénétique de leurs parents s'est avérée pratiquement normale.

4) SWIFT et Coll. : 2 CAS

- Les cellules en division examinées chez ces deux malades proviennent de trois tissus différents : sang, moelle, peau. Si le pourcentage des anomalies trouvées est comparable dans les lymphocytes et les fibroblastes, il est nettement plus faible quand l'examen a été pratiqué sur culture de moelle.

- Les auteurs notent en outre que les cassures affectent le plus souvent les chromosomes du groupe A.

- Enfin chez différents sujets pris comme témoins, le pourcentage moyen de mitoses avec breaks est de 4 %.

5) HOEFNAGEL et Coll. : 2 CAS

- L'étude porte chez deux cousins atteints d'anémie de FANCONI. Elle a été réalisée sur sang périphérique en macro et microméthode. En macrométhode, la fréquence des endomitoses est particulièrement importante chez l'un des malades 18 sur 80 mitoses vues.

- L'étude chromosomique des parents a été faite, elle s'est avérée normale (à noter seulement un échange de chromatide chez le grand-père paternel).

6) GERMAN et Coll. : 1 CAS

- La publication rend compte de l'étude cytogénétique de l'anémie de FANCONI (1 cas) et du syndrome de BLOOM (3 cas). Dans ces deux affections, l'importance des anomalies de structure est notée avec présence de remaniements chromosomiques et 14,6 % d'échanges de chromatides pour le BLOOM.

- Les auteurs concluent en établissant une relation entre la fragilité chromosomique et la prédisposition particulière à la malignité dans ces deux maladies.

7) D'autres publications rendent compte de caryotypes normaux dans l'anémie de FANCONI.

Mais les études cytogénétiques ont été faites à la recherche d'une translocation (MACIOTTA et Coll.) ou de tout autre anomalie stéréotypée (ROZMAN et Coll.). Dans ces deux observations, aucun commentaire n'est fait sur d'éventuelles anomalies de structure des chromosomes.

TABEAU N° II - CAS PUBLIES d'ANEMIE de FANCONI avec ETUDE CYTOGENETIQUE

AUTEURS	CAS	AGE (ans)	Nbre MITOSES VUES			Pourcentage			Nombre				REMARQUES
			SANG	MOELLE	TISSUS	ANOMALIES GLOBALES	MITOSES avec BREAKS	MITOSES avec LACUNES	ECHANGE	ANNEAU	DICENTRIQUE	ENDOMITOSE et POLYPLOIDIE	
SCHROEDER	1	21	41			49 %	40 %		5		2	9	
	2	19	39			41 %	38 %		2		1	15	
	3	25							2		1	8	
	4	1	73			40 %	34 %		2		2	5	
BLOOM	1	11 13 13	48 84 73				42 % 15 % 12 %	0 % 5 % 1,4 %	3 7 3			16 0 0	
	2	9 11	81 137				9 % 4 %	0 % 4 %	1 1			1 0	
	3	7 8 8	36 108 72				29 % 9 % 25 %	0 % 3 % 10 %	2 0 0			0 4 3	
	4	14	60				3 %	0	0			0	NORMAL
	5	10	71				3 %	10 %	0			0	NORMAL
	6	11 11	94 83				15 % 22 %	4 % 0	13 11			0 0	
	7	6	58				29 %	10 %	17			0	

	8	7	102					14 %	2 %	3			1	
	9	3	129					2 %	0	3			0	
	10	14	64					23 %	0	0			2	
	11	7	116					21 %	5	6			4	
		7	95					19 %	2	3			0	
		7		32				0	0	0			0	
		7		22				18 %	0	2			0	
	12	19	111					25 %	9 %	5			0	
SCHMID	1	11	189					65 %		5				
	2	11	104					53 %		1				
	3	8	84					67 %		4				
SWIFT	1	30	49	50				49 %				0		
	2		41		21			10 %				0		
								41 %				2		
								49 %				0		
					22			36 %				0		
HOEFNAGEL	1	7	80					48 %					18	macro (méthode
	2		36					5 %						micro- (méthode
		8	76					33 %						macro (méthode
			23					8 %					1	micro- (méthode
				12				8 %						
GERMAN	1				173			28 %)		1				
					70			40 %)						
					117			19 %)						
								9,4%				3		

III - RESULTATS dans le GROUPE TEMOIN

Pour savoir si les anomalies de structure avaient une valeur séméiologique certaine dans l'anémie de FANCONI, nous avons effectué un contrôle cytogénétique chez plusieurs sujets porteurs d'affections diverses.

Deux groupes de dossiers, présentés plus haut, provenant de deux laboratoires différents mais utilisant des techniques semblables ont été examinés.

L'étude a porté sur les mitoses de leucocytes obtenus par culture de sang périphérique.

A) RESULTATS GLOBAUX

1) Premier Groupe

(Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Edouard Herriot, Dr GERMAIN - Dr REQUIN).

. Nombre de mitoses vues : 1527

- 1144 complètes à 46 chromosomes,
- 79 complètes à 47 chromosomes,
- 298 incomplètes,
- 6 polyploïdies.

. Nombre de mitoses présentant au moins une anomalie : 296
ce qui représente environ 18 % des mitoses vues. Ce taux relativement élevé englobe toutes les anomalies de structure chez des sujets qui sont tous des malades et dont le 1/3 présente une hémopathie.

. Nombre d'anomalies vues :

a) Anomalies chromatidiennes :

- Lacunes : 100
- Cassures : 161

b) Anomalies chromosomiques :

- Cassures chromosomiques : 98
- Fragments acentriques : 15

c) Anomalies chromosomiques majeures :

- Echange de chromatide : 6
- Chromosomes dicentriques : 4
- Chromosomes en anneau : 0

d) Anomalies de la mitose :

- Polyploïdie : 6
- Endomitose : 3

. Nombre de chromosomes :

- Vus : 70 980
- Anormaux : 401
- Donc $5,65\%$ chromosomes présentent une anomalie de structure.

2) Deuxième Groupe

(Laboratoire de Cytogénétique de l'Institut Pasteur,
Dr C. LAURENT).

. Nombre de mitoses vues : 687

- 530 mitoses complètes,
- 64 mitoses incomplètes.

. Nombre de mitoses anormales : 104
soit 15 % des mitoses examinées.

. Nombre d'anomalies vues sur 687 mitoses

a) Anomalies chromatidiennes :

- Lacunes : 62
- Cassures : 27

b) Anomalies chromosomiques :

- Cassures : 21
- Fragments : 3

c) Anomalies majeures :

- Echanges de chromatide : 2
- Pas de chromosome dicentrique, pas de chromosome en anneau.
- Pas de polyploidie, ni d'endomitose.

. Nombre de chromosomes :

- Vus : 31 496
- Anormaux : 122
- Soit $3,8\%$ de chromosomes présentant une anomalie de structure.

B) ETUDE ANALYTIQUE DES CARYOTYPES EXAMINES

Il nous est apparu intéressant d'analyser ce que deviennent ces pourcentages globaux lorsque les sujets sont groupés suivant les différents types d'affection dont ils sont atteints.

Certes, pour certains groupes étiologiques, nos résultats n'ont pas de valeur statistique puisqu'ils n'englobent qu'un petit nombre de cas. Ils ont cependant une valeur indicative et comparative. Nous trouvons, par exemple, 21 % de "breaks" chromatidiens ou chromosomiques dans les leucocytes de malades soumis à des traitements antimitotiques. Donc chez ces sujets une mitose sur cinq présente une aberration chromosomique ; le chiffre ne doit pas être évidemment considéré en valeur absolue, il nous donne seulement un ordre de grandeur et sera modifié suivant les cas selon divers paramètres : dose, durée du traitement - date du prélèvement, âge du malade. Peut-être rend-il compte de l'agressivité du traitement ?

1) Les hémopathies

Les cassures y sont fréquentes (13 %) ainsi que le taux globale des anomalies chromosomiques (20 %).

a) Les hémiosarcomes

Dans la leucémie myéloïde, ce chiffre de 20 % ne comprend pas le chromosome Philadelphie ou Ph1. Rappelons qu'il s'agit d'un petit acrocentrique du groupe 21-22 réduit de 40 % environ par rapport à la taille d'un chromosome normal. Nos trois leucémies myéloïdes comportaient ce chromosome Ph1.

Dans la leucose aigüe : les anomalies de structure sont fréquentes, pour SANDBERG elles s'observeraient dans 77 % des cas. Il peut exister également des aneuploïdies difficiles à systématiser.

Nous n'avons pas de cas de leucémie lymphoïde parmi nos témoins. Rappelons seulement que dans les 22 cas de leucémies lymphoïdes colligées par BERGER aucune anomalie chromosomique n'est signalée.

Dans la maladie de HODGKIN : nous avons trouvé chez un de nos malades une inégalité de taille des chromosomes de la paire 1 dans une mitose sur quinze. Ce fait avait déjà été rapporté par GALAN. D'autres auteurs signalent en outre la fréquence des mitoses polyploïdes (RICIN - SPRIGGS). Chez deux malades dont nous avons étudié le caryotype, nous n'avons relevé aucune polyploïdie.

b) L'Agammaglobulinémie

Le pourcentage de breaks dans les deux cas que nous rapportons s'élève à 12 %. Il n'y a aucune anomalie majeure.

GOLDMAN rapporte l'étude cytogénétique réalisée sur sang et sur moelle chez deux sujets porteurs d'agammaglobulinémie.

Les pourcentages de cellules avec breaks chromosomiques

varient de 2,2 à 7,4 % pour les cellules sanguines

de 2,2 à 10 % pour les cellules médullaires.

Aucune anomalie n'a été décelée chez les parents.

c) Les insuffisances médullaires acquises

C'est dans ce groupe que nous avons observé le plus d'anomalies et ce, par rapport aux autres hémopathies :

- 38 % d'anomalies totales,
- 20,7 % de cassures,
- 2 chromosomes dicentriques.

Ces pourcentages sont à rapprocher de ceux trouvés dans les irradiations, dans le benzolisme, dans les traitements aux antimitotiques. Or, tous ces agents sont responsables d'aplasies médullaires. Il est donc intéressant d'y noter l'importance des altérations chromosomiques sans pouvoir en préciser le déterminisme.

d) Dans le groupe des anémies, retenons :

- Une anémie hypochrome sidéroblastique où 33 % des mitoses possèdent surtout des lacunes, mais pas d'anomalies majeures.
- Un syndrome d'IMMERSLUND où le caryotype peut être considéré comme normal.
- Normal aussi celui d'une maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD (1 cassure sur 19 mitoses). BOTTURA et FERRARI ont d'ailleurs réalisé des études chromosomiques sur des cellules de moelle osseuse provenant de sujets atteints d'anémie hémolytique (microsphérocytose - hémoglobinopathies). Aucune anomalie du nombre ou de la morphologie des chromosomes n'a été décelée chez ces malades.

e) La polyglobulie de VAQUEZ

Chez trois de nos malades, le taux (6,4 %) d'anomalies peut être considéré comme normal. Nous avons cependant trouvé chez un de ces sujets une mitose polyploïde.

ELVES étudiant les caryotypes de quatre cas de maladies de VAQUEZ ne note aucune anomalie importante.

2) Les syndromes polymalformatifs euploïdes

L'étude cytogénétique a porté sur 31 enfants.

Sur 380 mitoses le taux moyen des anomalies globales est de 13 %, il y a 7 % de mitoses avec cassures.

Nous n'avons trouvé comme anomalie majeure qu'un seul échange chez un garçon de 16 ans suspect de KLINEFELTER, mais dont la formule caryotype était 46, XY.

3) Syndromes malformatifs avec aneuploïdie auto ou gonosomique

Nous avons regroupé 20 sujets mongoliens, 6 syndromes de TURNER, 5 syndromes de KLINEFELTER. Dans chacun de ces groupes, le pourcentage des anomalies est faible entre 5 % et 8 %. Il est comparable à celui donné pour les syndromes polymalformatifs euploïdes.

A noter 1 endomitose chez un trisomique 21.

4) Mères présentant des fausses couches à répétition

Dans les 6 cas étudiés, le taux de mitoses avec anomalies de structure varie entre 7 % et 68 %. Aucun des caryotypes n'est strictement normal. Une de ces malades (celle qui possède 68 % d'anomalies) présente des infections herpétiques à répétition dont le rôle peut être discuté dans le déterminisme des désordres chromosomiques ainsi que dans la responsabilité des fausses couches à répétition.

5) Parents d'enfants malformés

Beaucoup de ces enfants sont décédés à la naissance sans étude du caryotype.

Dans ce groupe de onze sujets, les mitoses examinées se sont avérées entièrement normales chez cinq d'entre eux. Les six autres présentaient un taux variable d'anomalies de structure atteignant dans un cas 63 %.

6) Malades ayant subi des "agressions cellulaires caractérisées"

De tous nos cas témoins, ce sont eux qui possèdent le plus

de mitoses pathologiques :

- . par la fréquence des cassures,
- . par la fréquence des anomalies majeures.

Le détail de ces cas est donné dans le tableau n° III.

Sur les quinze malades, 229 mitoses ont été examinées et nous avons relevé : 2 polyploïdies - 1 endomitose - 1 échange de chromatide.

Parmi ces sujets, certains ont retenu plus particulièrement notre attention :

a) Dans trois cas de rubéole congénitale

L'étude cytogénétique donne des résultats semblables.

Sur une quinzaine de mitoses vues dans chaque cas, il a été noté une fréquence moyenne de 26 % de mitoses avec "breaks" chromosomiques. De plus, un échange de chromatide a été vu. Ces trois nouveaux-nés présentaient le tableau classique de la rubéole congénitale.

WEIDMANN a rapporté une observation d'altérations chromosomiques avec pourcentage de cassures important chez un enfant porteur, lui aussi, de malformations congénitales d'origine rubéoleuse.

BOUE, dans des études faites in vitro, a montré la même altération des mitoses par le virus rubéoleux.

b) Chez deux malades atteints de néphrose lipoïdique

et soumis à un traitement immuno dépressif, le taux global des anomalies est voisin de 50 %. Il a été noté en outre 2 polyploïdies et 1 endomitose.

Il semble, en première analyse, que le traitement antimittotique soit responsable de la fragilité chromosomique. En effet, une deuxième étude cytogénétique a pu être réalisée chez un de ces malades un mois après l'arrêt du chloramino-phène ; elle s'est avérée pratiquement normale. Notons en outre que ce malade était toujours sous prednisone (10 mg un jour sur deux).

Les mêmes constatations ont été faites dans la plupart des cas sur la durée des anomalies chromosomiques causées soit par des radiations ionisantes (MOURIQUAND) soit par des virus (NICHOLS - AULA).

Plusieurs problèmes se posent, cependant, sur les rapports entre l'agresseur cellulaire et les désordres chromosomiques induits :

- . Existe-t-il une relation entre l'intensité de l'agent pathogène et la fréquence des anomalies ?
- . Ces anomalies représentent-elles un danger pour l'individu qui en est porteur ?

Des études complémentaires permettront de préciser si le chromosome peut être utilisé comme "un dosimètre biologique" selon l'expression du Pr C. MOURIQUAND.

Toutefois, en accord avec divers auteurs, il ressort de nos constatations que l'apparition d'anomalies majeures dans la structure des chromosomes semble en rapport avec l'intensité de l'agression cellulaire. Il est intéressant de noter à ce sujet :

- que les remaniements chromosomiques (dicentrique - anneau) n'ont jamais été décrits chez l'individu normal.
- que parmi les anomalies radio-induites les échanges de chromatide ne se rencontrent guère dans le sang irradié in vitro avant une dose de 100 R (MOURIQUAND et PATET).

7) Maladies diverses

Les résultats concernant ces malades sont réunis dans le tableau n° III.

Signalons cependant que dans certaines maladies héréditaires du système cutané, nous avons observé une fréquence élevée de désordres chromosomiques, et plus particulièrement :

- . dans 2 maladies de DARIER (27 %)
- . dans 2 cas d'érythrokratodermie familiale (22% et 50%)
- . dans une épidermolyse bulleuse (29 %)

avec présence dans chacun de ces trois groupes d'anomalies majeures.

. par contre, dans deux cas de maladie de HAILEY-HAILEY, le taux des cassures chromosomiques est faible chez un malade (1/7), élevé chez l'autre (7/14).

8) Sujets apparemment normaux

Sur 126 mitoses examinées, le pourcentage de cassures chromosomiques est de 1,5 % et de cassures chromatidiennes + chromosomiques de 4,7 %.

Aucun remaniement chromosomique n'a été vu.

N'ayant examiné que 12 sujets sains, nous ne pouvons donner à ce taux une valeur significative.

Une récente étude statistique de Cl. MOURIQUAND, portant sur 1000 caryotypes provenant de sujets non irradiés, donne les résultats suivants :

lacunes chromatidiennes	6,01 %	< m	< 9,39 %
cassures chromatidiennes	4,23 %	< m	< 7,17 %
cassures chromosomiques	0,05 %	< m	< 0,95 %
cellules lésées	8,47 %	< m	< 12,33 %

Ces intervalles de confiance sont donnés au risque $\alpha = 0,05$.

C) REPARTITION DE CERTAINES ANOMALIES MAJEURES

Nous avons observé :

1) Des échanges de chromatide : 7 fois.

- . dans un cas d'agranulocytose,
- . dans une maladie de DARIER,
- . dans un cas d'épidermolyse bulleuse,
- . chez une malade présentant des fausses couches à répétition,
- . chez la mère d'un enfant né malformé,
- . chez le père d'un enfant né malformé,
- . dans le cas de rubéole congénitale.

2) Des chromosomes dicentriques : 3 fois

- . dans une aplasie médullaire aigüe,
- . chez un malade porteur d'une pancytopénie chronique liée à une maladie ostéogénique d'OLLIER,
- . dans une sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

3) Des endomitoses : 3 fois

- . chez un enfant trisomique 21,
- . dans un cas d'érythrokératodermie familiale,
- . chez un malade soumis à un traitement par anti-mitotique.

4) Des mitoses polyploïdes : 5 fois

- . dans une maladie de VAQUEZ (1 mitose polyploïde sur 16,
- . deux mitoses polyploïdes sur les 14 examinées, chez une même femme atteinte d'épidermolyse bulleuse,
- . deux mitoses polyploïdes sur 13 examinées chez une femme présentant des fausses couches à répétition,
- . chez un enfant dont la mère avait présenté pendant la grossesse une intoxication polymédicamenteuse,
- . chez un malade traité par antimitotiques.

D) REPARTITION DES ANOMALIES DE STRUCTURE

SUIVANT LES DIFFERENTS CHROMOSOMES

De notre étude, il ressort :

- 1) que les lacunes et les cassures affectent avec prédilection les grands chromosomes. Le groupe A qui groupe les paires 1 - 2 - 3, grands chromosomes à centromère presque médian, est le plus souvent sujet aux anomalies structurales.
- 2) que, d'autre part, ces anomalies se situent dans 90 % des cas sur les bras longs des chromosomes.

Ce sont donc les mêmes constatations que nous avons faites dans l'étude cytogénétique de l'anémie de FANCONI. Il n'y a donc pas dans cette maladie de localisation préférentielle des anomalies. La fragilité particulière des grands chromosomes semble être due à leur taille.

Le tableau suivant nous indique le nombre de lacunes et de "breaks" classés selon les différents groupes de chromosomes.

Il a été établi à partir de 102-476 chromosomes examinés chez nos sujets témoins.

GROUPE	N° des PAIRES CHROMOSOMIQUES INTERESSEES	NOMBRE DE LACUNES	NOMBRE DE CASSURES CHROMA- TIDIENNES	NOMBRE DE CASSURES CHROMO- SOMIQUES
A	1 - 2 - 3	66	63	28
B	4 et 5	31	50	14
C	6 à 12 + (X)	48	61	22
D	13 - 14 - 15	13	10	3
E	16 - 17 - 18	7	4	2
F	19 - 20	0	0	1
G	21 - 22	0	1	0

Nous n'avons pas relevé d'anomalies sur le chromosome Y.

TABEAU N° III - NOS CAS TEMOINS

	Nbre de CAS	Nombre de MITOSES EXAMINEES	% d' ANOMALIES GLOBALES	% de CASSURES & FRAGMENTS	ANOMALIES MAJEURES
HEMOPATHIES (HEMOSARCOMES (ANEMIES (INSUFFISANCES MEDULLAIRES (POLYGLOBULIES (AGAMMAGLOBULINEMIE	17	250	16 %	12,8 %	(1 ECHANGE (1 POLYPLOIDIE 0
	3	50	20 %	14 %	
	7	111	38 %	20,7 %	2 DICENTRIQUES
	3	64	17 %	6,4 %	1 POLYPLOIDIE
	2	30	12 %	12 %	0
Total et moyenne	32	505	20 %	13 %	
SYNDROMES POLYMALFORMATIFS	31	380	13 %	7 %	1 ECHANGE
ABERRATIONS NUMERIQUES (TRISOMIE 21 (TURNER (KLINEFELTER	20	204	16,1 %	8 %	1 ENDOMITOSE
	6	64	6,5 %	5 %	
	5	80	22 %	6,2 %	
	31	344	14,8 %	6,4 %	
Total et moyenne					
FAUSSES COUCHES à REPETITION	6	70	29 %	25,5 %	2 POLYPLOIDIES 1 ECHANGE
GENITEURS D'ENFANTS MALFORMES	11	104	17,6 %	14 %	2 ECHANGES

1) Pendant la vie foetale : • Médicamenteuse • Néoplasique • Rubéole • Irradiation	1	16	18 %	18 %	1 POLYPLOIDIE
	3	45	12,2 %	12,2 %	1 ECHANGE
	3	58	26 %	26 %	
	2	25	11,8 %	11,8 %	
2) Radiations ionisantes 3) Benzolisme 4) Antimitotiques	2	30	46 %	40 %	(1 ENDOMITOSE
	1	8	84 %	25 %	(1 POLYPLOIDIE
	3	48	36 %	21 %	
MALADIES HEREDITAIRES DU SYSTEME CUTANE	8	119	22 %	14,3 %	2 ECHANGES 1 ENDOMITOSE 1 POLYPLOIDIE
MALADIES HEREDITAIRES DU SYSTEME OSSEUX	3	40	15 %	12 %	
AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX	4	54	16 %	15 %	
AFFECTIONS ENDOCRINIENNES	11	128	15,6 %	6,8 %	
SUJETS apparemment normaux	12	126	7,9 %	4,7 %	

AGRESSIONS
CELLULAIRES

% MITOSES ANORMALES

ANEMIE DE FANCONI :

OBS. 4 - - -

" 3 - - -

" 5 - - -

" 2 - - -
" 1 - - -

F.C. A REPETITION - - - -

RUBEOLE CONGENITALE -

HEMOPATHIES - - - - -

TRISOMIE 21 - - - - -

SD. POLYMALFORMATIFS -

" 6 - - -

—100—

—

—90—

—

—80—

—

—70—

—

—60—

—

—50—

—

—40—

—

—30—

—

—20—

—

—10—

—

—0—

QUATRIEME PARTIE

L E S C O M M E N T A I R E S

La présence d'anomalies de structure des chromosomes à un taux particulièrement élevé chez les malades atteints d'anémie de FANCONI fait soulever plusieurs questions :

- Qu'elle est la spécificité de ces anomalies ?
- Qu'elle en est la signification ?
- Quels dangers représentent-elles ?

I - SPECIFICITE DES ANOMALIES

Les anomalies de structure des chromosomes, en particulier les cassures et les échanges de chromatides, ne sont pas spécifiques de l'Anémie de FANCONI.

1) La fréquence des mitoses anormales est élevée

a) Chez certains de nos malades porteurs d'affections génétiques diverses.

- Sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE (1 cas) où le taux d'anomalies atteint 50 %.

- Maladie de JAFFE-LICHTENSTEIN (1 cas) dont 53 % de mitoses possèdent des anomalies et en particulier présence de 11 breaks chromatidiens dans le groupe A sur 22 mitoses examinées.

- Maladie de DARIER (2 cas familiaux) 27 % de mitoses anormales.

- Erythrokératodermie (2 cas familiaux) avec respectivement 22 et 50 % de mitoses possédant au moins une anomalie chromosomique.

b) De même dans certaines aplasies

Dans une pancytopenie sans malformations chez une femme de 29 ans, on notait 27 % d'anomalies.

Une pancytopenie au cours d'une maladie ostéogénique d'OLLIER comportait 33 % de cassures.

2) Des anomalies chromosomiques de même type ont été largement signalées après diverses agressions in vivo ou in vitro :

radiations ionisantes, substances chimiques (benzol-antimitotiques), virus (rubéole - herpès...).

3) Le syndrome de BLOOM

Décrit en 1954 par David BLOOM, il se caractérise cliniquement par :

- un nanisme intra-utérin,
- un érythème télangiectasique sensible à la lumière solaire et évoquant les lésions du lupus,
- des malformations ectodermiques et mésodermiques diverses.

La transmission de cette maladie se fait sur le mode autosomique récessif.

Ce syndrome s'accompagne d'anomalies de structure des chromosomes très fréquentes : cassures, échanges de chromatides et endomitoses.

Il est intéressant de rappeler l'incidence néoplasique chez ces malades. Des 23 malades observés depuis 1954 par l'équipe du Dr BLOOM, trois sont décédés de leucémie aigüe, un 4ème de carcinome à cellules squameuses.

II - SIGNIFICATION DE CES ANOMALIES

1) S'agit-il d'un artefact ?

Les conditions de préparation des mitoses exposent les chromosomes à des traumatismes plus ou moins violents et il est bien certain qu'une cassure isolée doit être à priori considérée comme un artefact. C'est le cas du petit pourcentage de lacunes ou de cassures observées dans les mitoses de sujets parfaitement normaux.

Une telle interprétation n'est plus soutenable lorsque la fréquence des mitoses avec anomalies atteint ou dépasse 50 % des cellules examinées, selon les mêmes techniques et par les mêmes opérateurs.

Par contre, la culture in vitro mettant les cellules dans des conditions extraphysiologiques peut intervenir pour majorer et révéler une fragilité chromosomique qui n'existe peut-être pas in vivo avec une intensité aussi forte.

2) Déterminisme de cette fragilité chromosomique

Les mécanismes assurant la stabilité des chromosomes sont encore trop mal connus pour que l'on puisse envisager le déterminisme de cette fragilité chromosomique.

a) Mais certaines conditions bien définies telles que radiothérapie, antimitotiques entraînent des altérations de la mitose qui se traduisent par des modifications de structure des chromosomes.

Dans les affections congénitales, de telles agressions au cours de la vie foetale peuvent être parfois retenues (rubéole congénitale - "enfants des rayons"...). Mais dans la plupart des affections génétiques où se retrouvent des perturbations de la structure chromosomique, on ne peut incriminer avec certitude un tel mécanisme. Il est cependant absolument nécessaire de rechercher dans les mois qui ont précédé l'étude cytogénétique des malades l'existence d'un traitement radiothérapique, d'examens radiologiques répétés, de traitements médicamenteux.

b) Dans l'anémie de FANCONI

L'hypothèse d'un trouble enzymatique susceptible de perturber le métabolisme cellulaire a été avancée par certains auteurs.

Dans les quatre cas d'anémie de FANCONI rapportés par SCHROEDER, LOHR a mis en évidence un déficit en hexokinase,

enzyme nécessaire à la formation du glucose-6-phosphate, dans les hématies, les leucocytes et les plaquettes de ces sujets.

Dans les contrôles effectués, les auteurs notent avec certitude :

- que divers malades possédant pancytopenie + déficit enzymatique (hexokinase ou glutathion réductase) présentent aussi une fragilité chromosomique importante.

- que chez d'autres sujets possédant un déficit enzymatique (glutathion réductase) dans leurs globules rouges, sans pancytopenie (anémie hémolytique uniquement) cette tendance à la fragmentation n'a pas été notée.

L'inconstance des désordres enzymatiques observés dans l'anémie de FANCONI diminue la portée d'une telle hypothèse pourtant fort séduisante et qui pourrait expliquer la transmission récessive autosomique de cette affection ainsi que la négativité des études chromosomiques chez les parents hétérozygotes.

3) Relations entre désordre chromosomique et troubles hématologiques dans l'anémie de FANCONI.

Les relations entre les anomalies chromosomiques et les troubles malformatifs et hématologiques qui caractérisent cette affection seraient capitales à établir. On ne peut pour le moment que souligner les points suivants :

- la quasi-totalité des cas étudiés comportent des anomalies de structure avec des fréquences comparables donnant à ces troubles une valeur séméiologique certaine.

- la seule observation de notre étude qui comportait un taux très faible de cassure est celle dont les troubles hématologiques sont les plus discrets.

Il ne nous paraît pas possible cependant d'accorder sur cette constatation une valeur pronostique aux données cytogénétiques et il serait du plus haut intérêt de pouvoir

réaliser une étude prospective chez les malades porteurs de malformations avant l'installation des troubles hématologiques.

La plupart des études chromosomiques porte en effet sur des cultures de cellules sanguines et médullaires et il n'est pas étonnant que le tissu hématopoïétique soit perturbé chez ces malades. Cependant deux restrictions peuvent être déjà apportées :

- les cultures de fibroblastes ont révélé des anomalies analogues (SWIFT - GERMAN)

- les cultures de sang périphérique intéressent les lymphocytes et non les cellules des lignées myéloïdes. Or, dans l'anémie de FANCONI le tissu lymphoïde ne présente pas de désordre patent.

III - ANEMIE DE FANCONI et CARCINOGENESE

L'incidence élevée de leucémies et de cancers dans l'anémie de FANCONI et dans le syndrome de BLOOM comportant l'un et l'autre une fragilité chromosomique amène à discuter le rôle du désordre chromosomique dans l'induction du processus malin. Rappelons que dans les 24 cas de la littérature que nous avons colligés, deux malades sont décédés d'une leucémie aigüe (BLOOM), un des malades de SWIFT présente un carcinome de l'anus.

On peut rapprocher de ces faits l'action nocive sur les chromosomes des radiations ionisantes dont on connaît le rôle carcinogénétique.

Le seul fait positif qui peut être apporté à cette discussion est l'affinité élective pour un virus oncogène le S.V.40 des fibroblastes en culture provenant de malades atteints d'anémie de FANCONI (TODARO et Coll.).

Sur tous les plans pratiques et théoriques, la mise en évidence d'une fragilité chromosomique indiscutable dans l'anémie de FANCONI représente une notion d'un grand intérêt malgré les nombreuses lacunes qui persistent dans la compréhension intime du phénomène.

o o
o

C O N C L U S I O N

Les études cytogénétiques réalisées sur le sang périphérique et sur la moelle osseuse chez six enfants présentant une anémie de FANCONI nous ont permis de mettre en évidence de fréquentes anomalies de la structure des chromosomes.

Ces anomalies consistent :

- en lacunes ou cassures chromosomiques,
- ou en désordres plus complexes :
 - . chromosome en anneau et chromosome dicentrique
 - . échange de chromatide avec figures tri ou quadri-radiale
 - . endomitose et polyploïdie.

Les chromosomes grands et moyens sont le plus fréquemment touchés, mais il n'existe aucune localisation préférentielle des désordres chromosomiques.

Dans cinq cas sur six la fréquence des anomalies est chiffrée :

- entre 63 % et 94 % des mitoses examinées par culture de sang périphérique (72 heures avec phytohéماغglutininines)
- entre 29 % et 68 % des mitoses examinées par culture de moelle (48 heures avec PHA).

Chez notre sixième malade dont les troubles hématologiques sont modérés, la fréquence des anomalies est beaucoup plus faible : 10 % sur culture de sang périphérique et 7,6 % sur culture de moelle osseuse.

Nos résultats concordent avec les constatations antérieurement publiées par divers auteurs dans 24 cas d'anémie de FANCONI.

L'analyse de 2 214 mitoses provenant de 168 sujets porteurs d'affections diverses nous permet de préciser la valeur sémiologique de ces anomalies chromosomiques qui ne sont pas spécifiques de l'anémie de FANCONI, mais qui atteignent dans cette maladie une fréquence particulièrement élevée.

Les rapports entre cette fragilité chromosomique et les divers aspects cliniques et biologiques de l'anémie de FANCONI sont évoqués, mais restent encore hypothétiques.

Le Président de la Thèse

M. JEUNE

VU et permis d'imprimer
LYON, le 20 novembre 1967

VU, le Doyen,

J. F. CIER

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

I - ANEMIE DE FANCONI

- 1 FANCONI (G.)
Familiäre infantile perniziosa - artige anamia
(perniziösen Blutbild and Konstitution).
Jahrb. f. Kinderh., 1927, 117, 257-280.
- 2 FANCONI (G.)
Die familiäre panmyelopathie.
Schweiz - Med. Wschr., 1964, 94, 1309-1318.
- 3 FANCONI (G.)
Die hypothese einer Chromosomentranslokation zur
Erklärung der genetik der familiären konstitutionellen
Panmyelopathie (Typus Fanconi).
Helv. Pediat. Acta, 1964, 19 - 29-33.
- 4 GMYREK (D.), SYLLM-RAPOPORT (I.)
Zur Fanconi Anamia - Analyse von 129 beschriebenen Fällen.
Z. Kinderheilk., 1964, 91, 297.
- 5 JEUNE (M.), GERMAIN (D.)
Les cytopénies constitutionnelles hypoplasiques.
Rev. Lyon. Med., 1959, 8, 637-644.
- 6 JONES (J.A.)
Foetal haemoglobin in Fanconi type anemia.
Nature, 1961, 192, 982-983.
- 7 LOHR (G.W.) et Coll.
Hexokinase manghl in blutzellen bei einer sippe mit
familiärer panmyelopathie (Typus Fanconi).
Klin. Wschr., 1965, 43, 870-875.
- 8 MOULIN (Y.)
Contribution à l'étude de l'Anémie de Fanconi.
Thèse Lyon, 1959.
- 9 REVOL (L.), GERMAIN (D.)
Les insuffisances médullaires globales et dissociées de
l'enfant.
Rev. Prat., 1964, 14 (32), 4047-4057.
- 10 WEICKER (H.)
Similarities and particularities of Fanconi's anemia and
Thalidomide embryopathy.
Schweiz Med. Wschr., 1965, 94, 1319-1321.

II - ANOMALIES CHROMOSOMIQUES et ANEMIE DE FANCONI

- 11 BLOOM (G.E.), WARNER (S.), GERALD (P.S.), DIAMOND (L.K.)
Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia.
New England J. Med., 1966, 174, 8-14.
- 12 GERMAN (J.), PUGLIATTI CRIPPA (L.)
Chromosomal breakage in diploid cell lines from Bloom's
syndrome and Fanconi's anemia.
Ann. Genetique, 1966, 9 (4), G.143 - G.154.
- 13 HOEFNAGEL (D.), SULLIVAN (M.); Mc INTYRE (O.R.)
Panmyelopathy with Congenital Anomalies (Fanconi) in two
Cousins.
Helv. Pediat. Acta, 1966, 3, 230-238.
- 14 SCHMID (W.), SCHARER (K.), BAUMAN (T.), FANCONI (G.)
Chromosomenbrückigkeit bei der familiären panmyelopathie
(Typus Fanconi).
Schweiz - Med. Wschr., 1965, 95, 1461-1464.
- 15 SCHROEDER (T.M.), ANSCHUTZ (F.), KNOPP (A.)
Spontane chromosomen aberrationem bei familiärer
panmyelopathie.
Humangenetik, 1964, 1, 194-196.
- 16 SCHROEDER (T.M.)
Cytogenetische und cytologisch Befunde bei enzymopenischen
Panmyelopathien und Pancytopenien.
Humangenetik, 1966, 2, 287-316.
- 17 SWIFT (M.R.), HIRSCH HORN (M.D.)
Fanconi's Anemia : Inherited Susceptibility to chromosome
breakage in various tissues.
Ann. Intern. Med., 1966, 65, 496-503.

Et pour MEMOIRE :

- 18 MACCIOTTA (A.), CAO (A.), CORDA (R.), ZORCOLO (G.) PALA (P.)
Ulteriore studio sulla sindrome anemica panemocitopenica
di Fanconi con particolare riguardo a possibili aspetti di
alterazione cromosomica.
Ann. Ital. Pediat., 1965, 18 (2), 85-106.
- 19 ROZMAN (C.), SAN-SABRAFEN
Panmyelopathia de Fanconi con cariotipo normal.
Med. Clin., 1964, 40, 325-327.

III - ANOMALIES DE STRUCTURE DES CHROMOSOMES

- 20 AHUJA (Y.), FUDENBERG (H.)
Chromosomal studies in agammaglobulinaemic subjects.
Brit. Med. J., 1965, 1, 385.
- 21 AMAROSE (A.P.), TARTAGLIA (A.P.), PROPP (S.)
Cytogenetic findings in Blackfan-Diamond Syndrome.
Lancet, 1965, 2, (7420), 1020.
- 22 ARRIGHI (F.E.), HSU (T.C.), BERGSAGEL (E.)
Chromosome damage in murine and human cells following
cytoxan therapy.
Texas Rep. Biol. Med., 1962, 28, 545-549.
- 23 AULA (P.)
Chromosome breaks in leucocytes of chicken pox patients.
Hereditas, 1963, 49, 451.
- 24 AULA (P.)
Chromosomes and viral infections.
Lancet, 1964, I, 720-721.
- 25 BELL (H.G.), BAKER (D.G.)
Irradiation induced chromosome aberrations in normal
human leukocytes in culture.
Canad. J. Genet. Cytol., 1962, 4, 340-351.
- 26 BENDER (M.A.), GOOCH (P.C.)
Types and rates of X ray induces chromosome aberrations
in human blood irradiated in vitro.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1962, 48, 522.
- 27 BENDER (M.A.), GOOCH (P.C.)
Persistent chromosome aberrations in irradiated human
subjects.
Radiat. Res., 1962, 16, 44-53.
- 28 BENDER (M.A.), GOOCH (P.C.)
Persistent chromosome aberrations in irradiated human
subjects. II Three and a half year investigation.
Radiat. Res., 1963, 18, 389-396.

- 29 BERGER (R.)
Contribution à l'étude cytogénétique des leucémies
humaines.
Thèse Med. Paris, 1964.
- 30 BERNARD (J.), TANZER (J.)
Chromosomes et leucémies.
Bull. Ass. Fr. Et. Cancer, 1964, 51, 7-24.
- 31 BLOOM (D.)
Congenital telangiectatic erythema resembling lupus
erythematosus in dwarfs.
Amer. J. Dis. Child., 1954, 88, 754.
- 32 BLOOM (D.), TJIO (J.H.)
In vivo effects of diagnostic X irradiation on human
chromosomes.
New. Eng. J. Med., 1964, 270, 1341-1344.
- 33 BLOOM (D.)
The syndrome of congenital telangiectatic erythema and
stunted growth. Observations and studies.
J. Pediat., 1966, 68, 103.
- 34 BLOOM (D.), NERIISHI (S.), KAMADA (N.), ISERI (T.)
Cytogenetic investigation of survivors of the atomic
bombings of Hiroshima and Nagasaki.
Lancet, 1966, 672-674.
- 35 BOTTURA (C.), FERRARI (I.), VEIGA (A.)
Chromosome abnormalities in Waldenstrom's macroglobuli-
nemia.
Lancet, 1961, I, 1170.
- 36 BOTTURA (C.), FERRARI (I.)
Endoreduplication in acute leukemia.
Blood, 1963, 21, 207-212.
- 37 BOTTURA (C.)
Chromosome abnormalities in multiple myeloma.
Acta Haemat., 1963, 20, 274-279.
- 38 BOUE (J.G.), BOUE (A.), MOORHEAD (P.S.), PLOTKIN (S.A.)
Alterations chromosomiques induites par le virus de la
rubéole dans les cellules embryonnaires diploïdes humaines
cultivées "in vitro".
C.R. Acad. Sci. Paris, 1964, 259, 687.

- 39 BOUE (A.), PLOTKIN (S.A.), BOUE (J.G.)
Action du virus de la rubéole sur différents systèmes de cultures de cellules embryonnaires humaines.
Arch. f. ges. Virus f., 1965, 16, 443.
- 40 BOUE (A.)
Action du virus de la rubéole sur les cellules embryonnaires humaines in vitro.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., 1966, XI, 569-577.
- 41 BOYD (E.), BUCHANAN (W.W.), LENNOX (B.)
Damage to chromosomes by therapeutic doses of radioiodine.
Lancet, 1961, I, 977.
- 42 BOYD (J.T.), COURT-BROWN (W.N.)
Chromosome Studies on Women Formerly Employed as Luminous-dial Painters.
Brit. Med. J., 1966, I, 377-382.
- 43 BUCKTON (K.E.), JACOBS (P.A.), COURT-BROWN (W.N.), DOLL (R.)
A study of chromosome damage persisting after X ray therapy for ankylosing spondilities.
Lancet, 1962, 2, 676.
- 44 BUCKTON (K.E.), PIKE (M.C.)
Chromosome investigation on lymphocytes from irradiated patients : effect of the time in culture.
Nature, 1964, 202, 714.
- 45 BUCKTON (K.E.), COURT-BROWN (W.N.), SMITH (P.G.)
Lymphocyte survival in men treated with W rays for ankylosing spondylitis.
Nature, 1967, 214, 470-473.
- 46 BURCH (P.R.), BURWELL (R.G.), ROWELL (N.R.)
Autoimmunity and chromosomal aberrations.
Lancet, 1964, I, 720.
- 47 COHEN (M.M.), MARINELLO (M.J.), BACK (N.)
Chromosomal damage in human leucocytes induced by Lysergic Acid Diethylamide (L.S.D.25).
Science, 1967, 155, 1474-1419.
- 48 CONEN (P.E.), BELL (A.G.), ASPIN (N.)
Chromosomal aberration in infant following use of diagnostic X-rays.
Pediatrics, 1963, 31, 72-79.

- 49 DAS (N.K.), ALFERT (M.)
Sensitivity of interphase cells to chromosome breakage by X-rays.
Nature, 1962, 195, 302-304.
- 50 DEVENYL (L.)
Pathology of chromosomal aberrations.
Acta Morph. Acad. Sci. Hung (Suppl.), 1965, 13, 22-29.
- 51 DOIDA (Y.), SUGAHARA (T.)
Persistance d'aberrations chromosomiques dans les leucocytes des survivants de la bombe atomique.
Bull. Assoc. Franç. Etude du Cancer, 1965, 56, 363.
- 52 ELLWOOD (L.C.), PEARSON (H.A.)
Cytogenetic findings in Blackfan-Diamond syndrome.
Lancet, 1966, I, 494.
- 53 ERDOGAN (G.), AKSOY (M.), DINÇOL (K.)
A case of idiopathic aplastic anaemia associated with trisomy-21 and partial endoreduplication.
Acta haemat., 1967, 37, 137-142.
- 54 GAUTHIER (M.)
Principales anomalies chromosomiques.
Encycl. Med. Chir. Pediat. I, 1966, 4002 x 30, 1-5.
- 55 GERMAN (J.)
Cytological evidence for crossing over in vitro in human lymphoid cells.
Science, 1964, 114, 298.
- 56 GERMAN (J.), ARCHIBALD (R.), BLOOM (D.)
Chromosomal breakage in rare and probably genetically determined syndrome of man.
Science, 1965, 148, 506-507.
- 57 GOLDMAN (A.), RITZMANN (S.)
Dysgammaglobulinemic antibody deficiency syndrome.
J. Pediat., 1967, 70 (1), 16-27.
- 58 De GROUCHY (J.), VALLEE (G.), De NAVA (C.), LAMY (M.)
Analyse chromosomique de cellules cancéreuses et de cellules médullaires et sanguines irradiées in vitro.
Ann. Genet. (Paris), 1963, 6, 9.
- 59 De GROUCHY (J.)
Genetic diseases, chromosome rearrangements and malignancy.
Ann. of Int. Med., 1966, 3, 603-607.

- 60 GUNZ (F.), FITZGERALD (P.)
Chromosomes and Leukemia.
Blood, 1964, 23, 294-400.
- 61 HAMPAR (B.), ELLISON (S.A.)
Cellular alterations in the MCH line of Chinese hamster
cells following infection with herpes simplex virus.
Proc. Natl. Acad. Sci., 1963, 49, 474.
- 62 HOUSTON (E.), LEVIN (W.), RITZMANN (S.)
Endoreduplication in untreated early leukaemia.
Lancet, 1962, 2, 496.
- 63 ISHIHARA (T.), KUMATORI (T.)
Chromosome aberrations in human leucocytes irradiated in
vivo and in vitro.
Acta haemat. Jap., 1965, 28, 291.
- 64 JACKSON (J.F.), LINDAHL-KIESSLING (K.)
Polyploidie and endoreduplication in human leukocyte
cultures treated with β mercaptopyruvate.
Science, 1961, 141, 424-426.
- 65 KIOSSOGLU (K.), MITUS (W.)
Cytogenetic studies in pernicious anemia, megaloblastis
and Di Guglielmo syndrome.
Clin. Research, 1964, 12, 217.
- 66 LA ROCK (J.), GERMAN (J.)
Chromosomal breakage and rearrangement in human diploid
fibroblasts by mitomycin C.
Excerpt. Med. Section I (n° 10) T 29, 1965.
- 67 LISKER (R.), SIGMAN (B.)
Chromosomes in de Lange's syndrome.
Lancet, 1966, 551.
- 68 MAC DIARMID (W.D.)
Chromosomal changes following treatment of polycythaemia
with radioactive phosphorus.
Quart. J. Med., 1965, 34, 133-143.
- 69 MATSANIOTIS (N.), KIOSSOGLU (K.A.), MAOUNIS (P.),
ANAGNOSTAKIS (D.E.)
Chromosomes in infectious hepatitis.
Lancet, 1966, 1421.

- 70 MOURIQUAND (C.), PATET (J.), DARNAULT (J.), GILLY (C.),
JALBERT (P.), WOLFF (C.)
Chromosomes et radiations : étude de 12 sujets profession-
nellement exposés et porteurs de radiodermes.
Bull. Inf. Sci. Tech. du C.E.A., 1965, 94, 1.
- 71 MOURIQUAND (C.), PATET (J.)
Radiations ionisantes et chromosomes.
Cahiers Médicaux Lyonnais, 1967, 12, 1103-1110.
- 72 MOURIQUAND (C.), GILLY (C.), PATET (J.), JALBERT (P.)
Etude de 1000 caryotypes chez des sujets non irradiés.
Comptes rendus des séances de la Société de Biologie,
1967, 2, 341-347.
- 73 NICHOLS (W.W.), LEVAN (A.), HALL (B.), OSTERGREN (G.)
Measles associated chromosome breakage.
Hereditas, 1962, 48, 367.
- 74 NICHOLS (W.W.)
Relationships of viruses, chromosomes and carcinogenesis.
Hereditas, 1963, 50, 53.
- 75 NORMAN (A.) et Coll.
Chromosome aberrations in radiation workers.
Radiat. Res., 1964, 23, 282-289.
- 76 NOWELL (P.C.)
Mitotic inhibition and chromosome damage by mitomycin in
human leukocyte cultures.
Exp. Cell. Res., 1964, 33, 445.
- 77 PIGUET (H.)
Hémopathies et chromosomes.
Gaz. Med. France, 1967, 2, 2829-2838.
- 78 POLLINI (G.), COLOMBI (R.)
Il danno cromosomico midollare nell'anemia aplastica
benzolica.
Med. d. Lavarò, 1964, 55, 241-255.
- 79 RAMON-GUERRA (A.U.), DRETS (M.E.)
Recuento cromosomico en un caso de mongolismo y en
mongolico con anemia aplastica.
Arch. Ped. Uruguay, 1962, 33 (4), 224.
- 80 REISMAN (L.E.), ZUELZER (W.W.), MITANI (M.)
Endoreduplication in patient with acute monocytic leukaemia.
Lancet, 1963, 2, 1038.

- 81 ROWLEY (J.)
Chromosomes studies in preleukemia. I Aneuploidy of group C chromosomes in three patients.
Blood, 1966, 27, 782-799.
- 82 RUFFIE (J.)
Modifications des chromosomes dans les cellules des leucémies aigües.
Nouv. Rev. Fr. Hemat., 1963, 3, 830-844.
- 83 SANDBERG (A.), ISHIHARA (T.), MIWA (T.), HAUSCHKA (T.)
The in vivo chromosome constitution of marrow from 34 human leukemias and 60 non leukemic controls.
Cancer Res., 1961, 21, 278-689.
- 84 SANDBERG (A.), ISHIHARA (T.), KIKUCHI (Y.), CROSS-WHITE (L.)
Chromosomes of lymphosarcoma and cancer cells in bone marrow.
Cancer, 1964, 17, 738-746.
- 85 SANDBERG (A.)
Chromosomes and leukemia.
C.A. 15, 1965, 2, 12.
- 86 SAWITSKY (A.), BLOOM (D.), GERMAN (J.)
Chromosomal breakage and acute leukemia in congenital telangiectatic erythema and stunted growth.
Ann. of Int. Med., 1966, 65 (3), 487-495.
- 87 SHAW (M.W.), COHEN (M.M.)
Chromosome exchanges in human leucocytes induced by mitomycin C.
Genetics, 1965, 51, 181.
- 88 STAHL (A.), HARTUNG (M.), LEBEUF (M.)
Anomalies spontanées de la mitose et leur répercussion sur le nombre de chromosomes dans les cultures de fibroblastes humains.
C.R. Soc. Biol., 1964, 158, 128-130.
- 89 STICH (J.F.), HSU (T.C.), RAPP (F.)
Viruses and mammalian chromosomes. Localisation of chromosomes aberrations after infection with herpes simplex virus.
Virology, 1964, 23, 439.
- 90 TAMBOISE (E.), TAMBOISE (A.)
Aberrations chromosomiques spontanées ou expérimentales et leurs retentissements chez les mammifères.
Biol. Med., 1966, 6, 556-602.

- 91 TARTAGLIA (A.), PROPP (S.)
Chromosome abnormality and hypocalcemia in congenital
erythroïd hypoplasia (Blackfan-Diamond).
Ann. J. Med., 1966, 41, 990-999.
- 92 TODARO (G.J.), GREEN (H.), SWIFT (M.R.)
Susceptibility of human diploïd fibroblast strains to
transformation by SV40 virus.
Science, 1966, 153, 1252-1254.
- 93 TOUGH (I.M.), BUCKTON (K.E.), BAIKIE (A.G.),
COURT-BROWN (W.M.)
X-ray induces chromosome damage in man.
Lancet, 1960, 2, 849.
- 94 TRUJILLO (J.), OHNO (S.)
Chromosomal alteration of erythropoietic cells in chronic
myeloid leukemia.
Acta Haemat., 1963, 29, 311-316.
- 95 TURPIN (R.), LEJEUNE (J.)
Les chromosomes Humains.
1 vol. Gauthiers-Villars Edit., Paris, 1965.
- 96 WARREN (S.), MEISNER (L.)
Chromosomal changes in leucocytes of patients receiving
irradiation therapy.
Jama, 1965, 193 (5), 101-108.
- 97 WEIDEMAN (H.R.)
Chromosomes in Gregg's syndrome.
Lancet, 1964, 1, 721.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
 PREMIERE PARTIE LES METHODES	
I - Méthodes de Culture des Chromosomes	9
II - Méthode de Classification des Chromosomes ..	11
 DEUXIEME PARTIE LE MATERIEL D'ETUDE	
I - Nos Observations	14
II - Nos Témoins	28
 TROISIEME PARTIE LES RESULTATS	
I - Les Anomalies de Structure Chromosomique ...	30
II - Etude des caryotypes dans l'Anémie de FANCONI	31
III - Résultats dans le groupe témoin	42
 QUATRIEME PARTIE LES COMMENTAIRES	
I - Spécificité des anomalies	57
II - Signification de ces anomalies	58
III - Anémie de FANCONI et carcinogénèse	61
 CONCLUSION	 63
 BIBLIOGRAPHIE	 66

TABLE DES MATIÈRES

Page

I	INTRODUCTION	1
PARTIE PREMIÈRE		
CHAPITRE I		
2	1 - Les principes de la philosophie	2
3	2 - Les principes de la métaphysique	3
PARTIE DEUXIÈME		
CHAPITRE II		
42	1 - Les principes de la physique	42
43	2 - Les principes de la chimie	43
PARTIE TROISIÈME		
CHAPITRE III		
44	1 - Les principes de la biologie	44
45	2 - Les principes de la médecine	45
46	3 - Les principes de la psychologie	46
PARTIE QUATRIÈME		
CHAPITRE IV		
47	1 - Les principes de la morale	47
48	2 - Les principes de la politique	48
49	3 - Les principes de l'économie	49
50	4 - Les principes de la législation	50
51	5 - Les principes de la jurisprudence	51
PARTIE CINQUIÈME		
CHAPITRE V		
52	1 - Les principes de la philosophie naturelle	52
53	2 - Les principes de la métaphysique	53
54	3 - Les principes de la physique	54
55	4 - Les principes de la chimie	55
56	5 - Les principes de la biologie	56
57	6 - Les principes de la médecine	57
58	7 - Les principes de la psychologie	58
59	8 - Les principes de la morale	59
60	9 - Les principes de la politique	60
61	10 - Les principes de l'économie	61
62	11 - Les principes de la législation	62
63	12 - Les principes de la jurisprudence	63

